

Isolierung und Strukturaufklärung von
Ethyl-4-C-methyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton,
einem Hydrolyseprodukt von Moenomycin A

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Norbert Langenfeld
aus Korschenbroich

Bochum 1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546603_0028

Isolierung und Strukturaufklärung von
Ethyl-4-C-methyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton,
einem Hydrolyseprodukt von Moenomycin A

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum



vorgelegt von
Norbert Langenfeld
aus Korschenbroich

Bochum 1977

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1974 bis Juni 1977 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Peter Welzel an der Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Herrn Professor Dr. Peter Welzel danke ich herzlich für seine zahlreichen Anregungen, die engagierte Betreuung und fruchtbare Diskussionen bei dieser Arbeit.

Für die großzügige Förderung meiner Doktorarbeit durch ein Stipendium danke ich dem Institut für Begabtenförderung der Konrad-Adenauer-Stiftung.

Herrn Dr. Gerhard Huber von der Firma Hoechst danke ich für die Überlassung von Moenomycin.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
2. Hauptteil	2
3. Zusammenfassung	3
3.1. Zusammenfassung des 1. Teils	3
3.2. Zusammenfassung des 2. Teils	3
3.3. Zusammenfassung des 3. Teils	3
3.4. Zusammenfassung des 4. Teils	3
3.5. Zusammenfassung des 5. Teils	3
3.6. Zusammenfassung des 6. Teils	3
3.7. Zusammenfassung des 7. Teils	3
3.8. Zusammenfassung des 8. Teils	3
3.9. Zusammenfassung des 9. Teils	3
3.10. Zusammenfassung des 10. Teils	3
3.11. Zusammenfassung des 11. Teils	3
3.12. Zusammenfassung des 12. Teils	3
3.13. Zusammenfassung des 13. Teils	3
3.14. Zusammenfassung des 14. Teils	3
3.15. Zusammenfassung des 15. Teils	3
3.16. Zusammenfassung des 16. Teils	3
3.17. Zusammenfassung des 17. Teils	3
3.18. Zusammenfassung des 18. Teils	3
3.19. Zusammenfassung des 19. Teils	3
3.20. Zusammenfassung des 20. Teils	3
4. Literaturverzeichnis	4
5. Anhang	5
5.1. Anhang A	5
5.2. Anhang B	5
5.3. Anhang C	5
5.4. Anhang D	5
5.5. Anhang E	5
5.6. Anhang F	5
5.7. Anhang G	5
5.8. Anhang H	5
5.9. Anhang I	5
5.10. Anhang J	5
5.11. Anhang K	5
5.12. Anhang L	5
5.13. Anhang M	5
5.14. Anhang N	5
5.15. Anhang O	5
5.16. Anhang P	5
5.17. Anhang Q	5
5.18. Anhang R	5
5.19. Anhang S	5
5.20. Anhang T	5
5.21. Anhang U	5
5.22. Anhang V	5
5.23. Anhang W	5
5.24. Anhang X	5
5.25. Anhang Y	5
5.26. Anhang Z	5
6. Bibliographie	6
7. Glossar	7
8. Index	8
9. Literaturverzeichnis	9
10. Anhang	10
10.1. Anhang A	10
10.2. Anhang B	10
10.3. Anhang C	10
10.4. Anhang D	10
10.5. Anhang E	10
10.6. Anhang F	10
10.7. Anhang G	10
10.8. Anhang H	10
10.9. Anhang I	10
10.10. Anhang J	10
10.11. Anhang K	10
10.12. Anhang L	10
10.13. Anhang M	10
10.14. Anhang N	10
10.15. Anhang O	10
10.16. Anhang P	10
10.17. Anhang Q	10
10.18. Anhang R	10
10.19. Anhang S	10
10.20. Anhang T	10
10.21. Anhang U	10
10.22. Anhang V	10
10.23. Anhang W	10
10.24. Anhang X	10
10.25. Anhang Y	10
10.26. Anhang Z	10
11. Bibliographie	11
12. Glossar	12
13. Index	13
14. Literaturverzeichnis	14
15. Anhang	15
15.1. Anhang A	15
15.2. Anhang B	15
15.3. Anhang C	15
15.4. Anhang D	15
15.5. Anhang E	15
15.6. Anhang F	15
15.7. Anhang G	15
15.8. Anhang H	15
15.9. Anhang I	15
15.10. Anhang J	15
15.11. Anhang K	15
15.12. Anhang L	15
15.13. Anhang M	15
15.14. Anhang N	15
15.15. Anhang O	15
15.16. Anhang P	15
15.17. Anhang Q	15
15.18. Anhang R	15
15.19. Anhang S	15
15.20. Anhang T	15
15.21. Anhang U	15
15.22. Anhang V	15
15.23. Anhang W	15
15.24. Anhang X	15
15.25. Anhang Y	15
15.26. Anhang Z	15
16. Bibliographie	16
17. Glossar	17
18. Index	18
19. Literaturverzeichnis	19
20. Anhang	20
20.1. Anhang A	20
20.2. Anhang B	20
20.3. Anhang C	20
20.4. Anhang D	20
20.5. Anhang E	20
20.6. Anhang F	20
20.7. Anhang G	20
20.8. Anhang H	20
20.9. Anhang I	20
20.10. Anhang J	20
20.11. Anhang K	20
20.12. Anhang L	20
20.13. Anhang M	20
20.14. Anhang N	20
20.15. Anhang O	20
20.16. Anhang P	20
20.17. Anhang Q	20
20.18. Anhang R	20
20.19. Anhang S	20
20.20. Anhang T	20
20.21. Anhang U	20
20.22. Anhang V	20
20.23. Anhang W	20
20.24. Anhang X	20
20.25. Anhang Y	20
20.26. Anhang Z	20
21. Bibliographie	21
22. Glossar	22
23. Index	23
24. Literaturverzeichnis	24
25. Anhang	25
25.1. Anhang A	25
25.2. Anhang B	25
25.3. Anhang C	25
25.4. Anhang D	25
25.5. Anhang E	25
25.6. Anhang F	25
25.7. Anhang G	25
25.8. Anhang H	25
25.9. Anhang I	25
25.10. Anhang J	25
25.11. Anhang K	25
25.12. Anhang L	25
25.13. Anhang M	25
25.14. Anhang N	25
25.15. Anhang O	25
25.16. Anhang P	25
25.17. Anhang Q	25
25.18. Anhang R	25
25.19. Anhang S	25
25.20. Anhang T	25
25.21. Anhang U	25
25.22. Anhang V	25
25.23. Anhang W	25
25.24. Anhang X	25
25.25. Anhang Y	25
25.26. Anhang Z	25
26. Bibliographie	26
27. Glossar	27
28. Index	28
29. Literaturverzeichnis	29
30. Anhang	30
30.1. Anhang A	30
30.2. Anhang B	30
30.3. Anhang C	30
30.4. Anhang D	30
30.5. Anhang E	30
30.6. Anhang F	30
30.7. Anhang G	30
30.8. Anhang H	30
30.9. Anhang I	30
30.10. Anhang J	30
30.11. Anhang K	30
30.12. Anhang L	30
30.13. Anhang M	30
30.14. Anhang N	30
30.15. Anhang O	30
30.16. Anhang P	30
30.17. Anhang Q	30
30.18. Anhang R	30
30.19. Anhang S	30
30.20. Anhang T	30
30.21. Anhang U	30
30.22. Anhang V	30
30.23. Anhang W	30
30.24. Anhang X	30
30.25. Anhang Y	30
30.26. Anhang Z	30
31. Bibliographie	31
32. Glossar	32
33. Index	33
34. Literaturverzeichnis	34
35. Anhang	35
35.1. Anhang A	35
35.2. Anhang B	35
35.3. Anhang C	35
35.4. Anhang D	35
35.5. Anhang E	35
35.6. Anhang F	35
35.7. Anhang G	35
35.8. Anhang H	35
35.9. Anhang I	35
35.10. Anhang J	35
35.11. Anhang K	35
35.12. Anhang L	35
35.13. Anhang M	35
35.14. Anhang N	35
35.15. Anhang O	35
35.16. Anhang P	35
35.17. Anhang Q	35
35.18. Anhang R	35
35.19. Anhang S	35
35.20. Anhang T	35
35.21. Anhang U	35
35.22. Anhang V	35
35.23. Anhang W	35
35.24. Anhang X	35
35.25. Anhang Y	35
35.26. Anhang Z	35
36. Bibliographie	36
37. Glossar	37
38. Index	38
39. Literaturverzeichnis	39
40. Anhang	40
40.1. Anhang A	40
40.2. Anhang B	40
40.3. Anhang C	40
40.4. Anhang D	40
40.5. Anhang E	40
40.6. Anhang F	40
40.7. Anhang G	40
40.8. Anhang H	40
40.9. Anhang I	40
40.10. Anhang J	40
40.11. Anhang K	40
40.12. Anhang L	40
40.13. Anhang M	40
40.14. Anhang N	40
40.15. Anhang O	40
40.16. Anhang P	40
40.17. Anhang Q	40
40.18. Anhang R	40
40.19. Anhang S	40
40.20. Anhang T	40
40.21. Anhang U	40
40.22. Anhang V	40
40.23. Anhang W	40
40.24. Anhang X	40
40.25. Anhang Y	40
40.26. Anhang Z	40
41. Bibliographie	41
42. Glossar	42
43. Index	43
44. Literaturverzeichnis	44
45. Anhang	45
45.1. Anhang A	45
45.2. Anhang B	45
45.3. Anhang C	45
45.4. Anhang D	45
45.5. Anhang E	45
45.6. Anhang F	45
45.7. Anhang G	45
45.8. Anhang H	45
45.9. Anhang I	45
45.10. Anhang J	45
45.11. Anhang K	45
45.12. Anhang L	45
45.13. Anhang M	45
45.14. Anhang N	45
45.15. Anhang O	45
45.16. Anhang P	45
45.17. Anhang Q	45
45.18. Anhang R	45
45.19. Anhang S	45
45.20. Anhang T	45
45.21. Anhang U	45
45.22. Anhang V	45
45.23. Anhang W	45
45.24. Anhang X	45
45.25. Anhang Y	45
45.26. Anhang Z	45
46. Bibliographie	46
47. Glossar	47
48. Index	48
49. Literaturverzeichnis	49
50. Anhang	50
50.1. Anhang A	50
50.2. Anhang B	50
50.3. Anhang C	50
50.4. Anhang D	50
50.5. Anhang E	50
50.6. Anhang F	50
50.7. Anhang G	50
50.8. Anhang H	50
50.9. Anhang I	50
50.10. Anhang J	50
50.11. Anhang K	50
50.12. Anhang L	50
50.13. Anhang M	50
50.14. Anhang N	50
50.15. Anhang O	50
50.16. Anhang P	50
50.17. Anhang Q	50
50.18. Anhang R	50
50.19. Anhang S	50
50.20. Anhang T	50
50.21. Anhang U	50
50.22. Anhang V	50
50.23. Anhang W	50
50.24. Anhang X	50
50.25. Anhang Y	50
50.26. Anhang Z	50
51. Bibliographie	51
52. Glossar	52
53. Index	53
54. Literaturverzeichnis	54
55. Anhang	55
55.1. Anhang A	55
55.2. Anhang B	55
55.3. Anhang C	55
55.4. Anhang D	55
55.5. Anhang E	55
55.6. Anhang F	55
55.7. Anhang G	55
55.8. Anhang H	55
55.9. Anhang I	55
55.10. Anhang J	55
55.11. Anhang K	55
55.12. Anhang L	55
55.13. Anhang M	55
55.14. Anhang N	55
55.15. Anhang O	55
55.16. Anhang P	55
55.17. Anhang Q	55
55.18. Anhang R	55
55.19. Anhang S	55
55.20. Anhang T	55
55.21. Anhang U	55
55.22. Anhang V	55
55.23. Anhang W	55
55.24. Anhang X	55
55.25. Anhang Y	55
55.26. Anhang Z	55
56. Bibliographie	56
57. Glossar	57
58. Index	58
59. Literaturverzeichnis	59
60. Anhang	60
60.1. Anhang A	60
60.2. Anhang B	60
60.3. Anhang C	60
60.4. Anhang D	60
60.5. Anhang E	60
60.6. Anhang F	60
60.7. Anhang G	60
60.8. Anhang H	60
60.9. Anhang I	60
60.10. Anhang J	60
60.11. Anhang K	60
60.12. Anhang L	60
60.13. Anhang M	60
60.14. Anhang N	60
60.15. Anhang O	60
60.16. Anhang P	60
60.17. Anhang Q	60
60.18. Anhang R	60
60.19. Anhang S	60
60.20. Anhang T	60
60.21. Anhang U	60
60.22. Anhang V	60
60.23. Anhang W	60
60.24. Anhang X	60
60.25. Anhang Y	60
60.26. Anhang Z	60
61. Bibliographie	61
62. Glossar	62
63. Index	63
64. Literaturverzeichnis	64
65. Anhang	65
65.1. Anhang A	65
65.2. Anhang B	65
65.3. Anhang C	65
65.4. Anhang D	65
65.5. Anhang E	65
65.6. Anhang F	65
65.7. Anhang G	65
65.8. Anhang H	65
65.9. Anhang I	65
65.10. Anhang J	65
65.11. Anhang K	65
65.12. Anhang L	65
65.13. Anhang M	65
65.14. Anhang N	65
65.15. Anhang O	65
65.16. Anhang P	65
65.17. Anhang Q	65
65.18. Anhang R	65
65.19. Anhang S	65
65.20. Anhang T	65
65.21. Anhang U	65
65.22. Anhang V	65
65.23. Anhang W	65
65.24. Anhang X	65
65.25. Anhang Y	65
65.26. Anhang Z	65
66. Bibliographie	66
67. Glossar	67
68. Index	68
69. Literaturverzeichnis	69
70. Anhang	70
70.1. Anhang A	70
70.2. Anhang B	70
70.3. Anhang C	70
70.4. Anhang D	70
70.5. Anhang E	70
70.6. Anhang F	70
70.7. Anhang G	70
70.8. Anhang H	70
70.9. Anhang I	70
70.10. Anhang J	70
70.11. Anhang K	70
70.12. Anhang L	70
70.13. Anhang M	70
70.14. Anhang N	70
70.15. Anhang O	70
70.16. Anhang P	70
70.17. Anhang Q	70
70.18. Anhang R	70
70.19. Anhang S	70
70.20. Anhang T	70
70.21. Anhang U	70
70.22. Anhang V	70
70.23. Anhang W	70
70.24. Anhang X	70
70.25. Anhang Y	70
70.26. Anhang Z	70
71. Bibliographie	71

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>A</u> <u>Zusammenfassung</u>	1
<u>B</u> <u>Einleitung</u>	2
<u>C</u> <u>Allgemeiner Teil</u>	8
1 <u>Isolierung von VZ₁ und Z₂</u>	8
2 <u>Strukturaufklärung von VZ₁</u>	12
2.1 <u>Aufklärung der Konstitution von VZ₁</u>	13
2.2 <u>Aufklärung der relativen Konfiguration von VZ₁</u>	23
2.3 <u>Untersuchungen zur Absolutkonfiguration von VZ₁</u>	31
3 <u>VZ₁ als Vorstufe von Z₁</u>	34
4 <u>VZ₁ als Baustein von Moenomycin A</u>	38
5 <u>Untersuchungen an Vergleichssubstanzen</u>	40
5.1 <u>Derivate des D-Glucurono-6,3-lactons</u>	40
5.2 <u>Derivate des Propandiol-1,2</u>	53
6 <u>Untersuchungen an Terrein</u>	56
6.1 <u>¹H-NMR-Untersuchungen</u>	56
6.2 <u>CD-Untersuchungen</u>	58
7 <u>Formelschemata</u>	60
<u>D</u> <u>Experimenteller Teil</u>	63
<u>E</u> <u>Literaturverzeichnis</u>	91

A Zusammenfassung

Durch saure Hydrolyse wurde aus dem Antibiotikum Moenomycin A ein neues Spaltprodukt (VZ_1) gewonnen. Konstitution und Konfiguration des Moleküls wurden aufgeklärt. Es ist das Ethyl-4-C-methyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton ($\underline{8}$), ein neuer Vertreter der vor allem in Antibiotika aufgefundenen C-Ketten-verzweigten Kohlenhydrate.

Bei Behandlung mit Säure geht $\underline{8}$ in das bekannte 4,5-Dihydroxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-on (Z_1) über.

An Vergleichssubstanzen wurde die Bildung von cyclischen Carbonaten und Thionocarbonaten untersucht.

An Terrein wurden 1H -NMR- und CD-Untersuchungen durchgeführt.

B Einleitung

Moenomycin A ist das erste einer Reihe von Antibiotika, die seit 1965 als Stoffwechselprodukte verschiedener Streptomyces-Arten aufgefunden worden sind. Vertreter dieser Reihe sind neben dem Moenomycin⁺⁾ das Diumycin⁺⁾ , Macarboxomycin, Prasinomycin⁺⁾ , sowie die Antibiotika 8036 RP, 11837 RP und 19402 RP. Diese phosphorhaltigen Glycosid-Antibiotika ähneln sich in ihren chemischen und biologischen Eigenschaften ¹⁾. Sie sind in vivo vorwiegend gegen grampositive Bakterien wirksam, zeichnen sich besonders durch eine lang anhaltende Aktivität aus und werden in der Tierernährung als Futtermittelzusätze verwendet. Bisher konnte von keiner dieser Verbindungen die vollständige Struktur aufgeklärt werden.

Moenomycin A wurde 1965 erstmals aus Streptomyces bambergiensis isoliert ²⁾. Die Wirkungsweise wurde zuerst von G. Huber und G. Nesemann ³⁾ untersucht. Wenn Staphylococcus aureus in Gegenwart von subletalen Dosen Moenomycin kultiviert wurde, erfolgte eine Anreicherung von "Park's Nucleotid": UDP-MurNAc-L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-D-Ala (1) (Abb. 1). Dieses Nucleotid spielt als Vorstufe eine wichtige Rolle bei der Murein-Biosynthese der Bakterienzellwand. Durch das Moeno-

+) Das Antibiotikum besteht aus mehreren Komponenten.

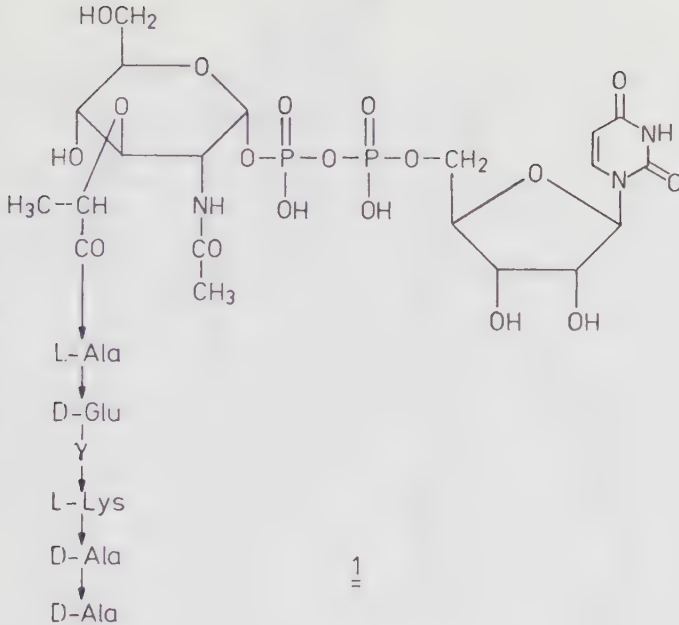


Abb. 1

mycin wird der Phospholipid-Zyklus, bei dem die wachsenden Glycopeptid-Stränge des Mureins entstehen, unterbrochen. (Abb. 2)

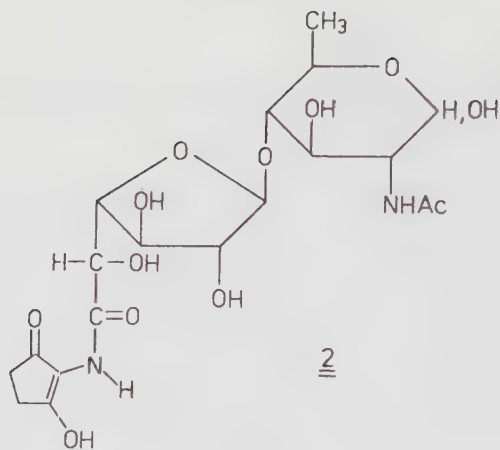
Spätere Untersuchungen ^{4), 5)} ergaben, daß Moenomycin den Einbau der Disaccharid-pentapeptideinheit von der Lipidzwischenstufe auf das wachsende Murein inhibiert. Dieser Schluß wurde aus der Beobachtung gezogen, daß die Synthese von GlcNAc-MurNAc(-pentapeptid)-P-P-phospholipid durch Moenomycin

nicht beeinflusst wird, während der weitere Einbau des Disaccharid-peptids verhindert wurde.

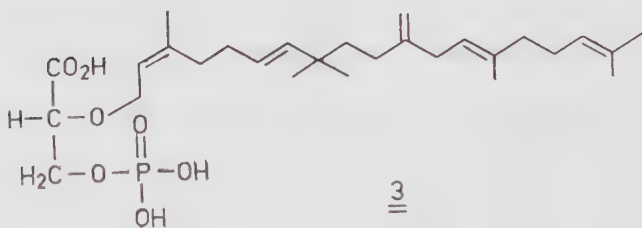
In den Phospholipid-Zyklus greifen auch die Antibiotika Bacitracin, Vancomycin und die Ristocetine ein. Bacitracin hemmt die Dephosphorylierung des C_{55} -Isoprenyl-pyrophosphats ⁶⁾. Vancomycin verhindert den Einbau von UDP-MurNAc-pentapeptid in den Peptidoglykan-Strang. Die Wirkung beruht auf einer Komplexbildung des Vancomycins mit dem D-Ala-D-Ala-Ende des Pentapeptids ⁷⁾. Das Vancomycin-Moekül bildet einen Hohlraum aus, in dem das D-Ala-D-Ala-Ende genau Platz findet ⁸⁾. Einen ähnlichen Wirkungsmechanismus haben die Ristocetine.

Dieser Mechanismus gilt nicht für das Moenomycin. Denn Moenomycin hemmt im Gegensatz zum Vancomycin auch dann die Biosynthese des Peptidoglykans, wenn das Pentapeptid durch ein Tetrapeptid ersetzt ist ⁷⁾. Vielmehr wurde vermutet ⁵⁾, daß die Hemmwirkung des Moenomycins auf der strukturellen Ähnlichkeit des Antibiotikums mit den C_{55} -Isoprenylphosphat enthaltenden Lipiden beruht.

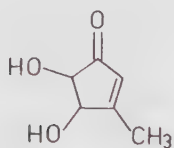
Auf Grund des Phosphorgehaltes von 1.8 % wurde für Moenomycin A eine Molmasse von etwa 1700 angenommen ⁹⁾. Bei den bisher erfolgten Arbeiten zur Struktur des Moenomycin A wurden durch saure Hydrolyse unter verschiedenen Bedingungen folgende Teilstrukturen ermittelt: (Abb. 3)



2



3



4

Abb. 3

- Baustein $\underline{2}$ ¹⁰⁾, bestehend aus D-Chinovosamin, D-Galacturonsäure und 2-Aminocyclopentan-1,3-dion
- D-Glucose ¹¹⁾
- N-Acetyl-D-glucosamin ¹¹⁾
- Baustein $\underline{3}$ ¹²⁾, bestehend aus 3-Phosphoglycerinsäure und dem C₂₅-Alkohol Moenocinol

Daneben wurde 4,5-Dihydroxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-on ($\underline{4}$) ⁺), ⁹⁾ isoliert, das sich jedoch als Sekundärprodukt erwies.

Da die Summe der Molmassen der bisher bekannten Bausteine unter 1700 liegt und da außerdem $\underline{Z}_1$ nicht durch saure Hydrolyse eines dieser Bruchstücke erhalten werden konnte, war zu vermuten, daß Moenomycin A noch mindestens einen weiteren Baustein enthält.

⁺) Im folgenden $\underline{Z}_1$ genannt

C Allgemeiner Teil

Moenomycin konnte bisher nicht kristallin erhalten werden. Eine Röntgenstrukturanalyse ist daher nicht möglich. Auch die Untersuchung des Moenomycin A mit Hilfe der anderen spektroskopischen Methoden brachte nur wenige Ergebnisse, da die Spektren zu komplex sind, als daß man aus ihnen die Gesamtstruktur ableiten könnte. Daher wurde nach Möglichkeiten gesucht, das Molekül gezielt abzubauen.

1 Isolierung von VZ₁ und Z₂

In den bisher veröffentlichten Arbeiten zur Strukturaufklärung des Moenomycin A wurden die Bruchstücke durch Hydrolyse mit 2 N Salzsäure ¹¹⁾ oder mit Trifluoressigsäure ^{10, 12)} gewonnen. Während die Spaltung mit Trifluoressigsäure zu größeren Teilstrukturen führt, ist die Spaltung mit 2 N Salzsäure zwar vollständig, birgt aber die Gefahr, daß die entstandenen Produkte weiter angegriffen werden und sich so der Identifizierung entziehen.

Auf schonende Weise lassen sich Glycosid-Antibiotika mit verdünnter Salzsäure in Gegenwart von Kationenaustauschern hydrolysieren ¹³⁾. Moenomycin A, das unter diesen Bedingungen umgesetzt und über Chromatographie an Kieselgel aufge-

trennt wurde, lieferte im Polaritätsbereich zwischen den Lipid- und den Zuckerfraktionen zwei "Hauptprodukte", die nur schwierig voneinander zu trennen waren. Die beiden Produkte VZ_1 (5) und Z_2 (6) unterschieden sich wie folgt:

VZ_1 wurde als zweite der beiden Substanzen von der Kieselgel-Säule (Petrolether/Essigester) eluiert und war auf der DC-Platte (Chloroform/Essigester = 1/3) unpolarer als Z_2 (R_F = 0.59). Es färbt sich auf der DC-Platte nach Ansprühen mit TTC-Reagens ⁺) und Erhitzen auf 100 °C rot an.

Z_2 wurde von der Säule eher eluiert als VZ_1 , hatte auf der DC-Platte aber einen kleineren Retentionsfaktor (R_F = 0.44).

Ließ sich mit TTC-Reagens nicht anfärben.

Sowohl VZ_1 als auch Z_2 entstanden nur in sehr geringen Ausbeuten (etwa 40 mg aus 3 g Moenomycin A), die weder durch Veränderung der Hydrolysedauer, noch durch Veränderung der Säurekonzentration verbessert werden konnten. Um VZ_1 und Z_2 voneinander und von anderen Verunreinigungen zu trennen, war zweimalige Trennung über eine Kieselgel-Säule erforderlich. Zur nochmaligen Reinigung wurden später noch die Acetylierungsprodukte getrennt.

Bei Z_2 handelt es sich um einen Ethyl-hexofuranosiduron-

+) 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid in alkalischem Methanol

säureethylester. Da D-Galacturonsäure die einzige bisher aus Moenomycin A isolierte Uronsäure ist, liegt wahrscheinlich der Ethyl- α -D-galactofuranosiduronsäureethylester (6) vor (Abb. 4)

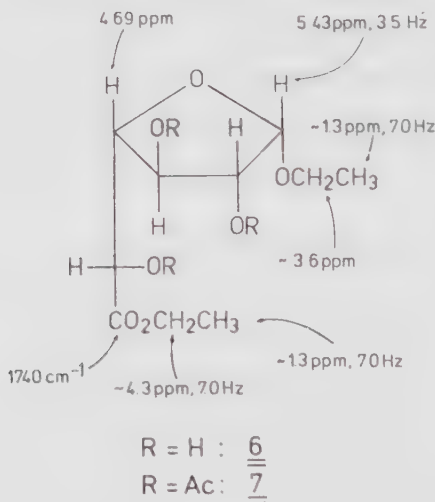


Abb. 4

Das IR-Spektrum zeigt bei 1740 cm⁻¹ die für gesättigte, offenkettige Ester typische C=O-Valenzschwingungsbande.

Das Massenspektrum des Acetylierungsproduktes (7) liefert einen Molekülpeak bei m/e = 376. Den intensiven Peaks bei m/e = 231, 171 und 129 sind Fragmentationen zuzuordnen, die noch den Furanosering enthalten (Abb. 5).

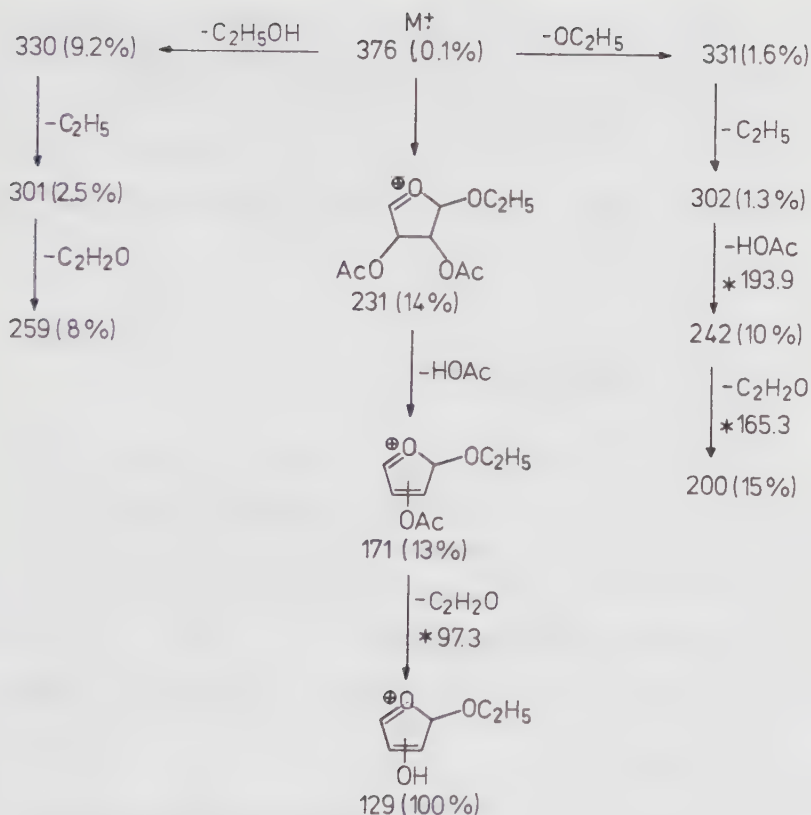


Abb. 5

Das 1H -NMR-Spektrum von acetyliertem Z_2 zeigt die Signale von drei Acetatgruppen. Die Methyl- und Methylen-signale von zwei $O-C_2H_5$ -Gruppen konnten zugeordnet werden. Davon ist

eine Gruppe glycosidisch und die andere esterartig gebunden. Das Proton an C-1 liefert ein Dublett bei 5.43 ppm ($J_{1,2} = 3.5$ Hz). Die Kopplungskonstante spricht für das Vorliegen eines α -Furanosids. Ein breites Signal bei 4.69 ppm wurde H-4 zugeordnet. Die Signale von H-2, H-3 und H-5 zwischen 5.05 und 5.30 ppm konnten nicht einzeln zugeordnet werden.

2. Strukturaufklärung von VZ₁

Bei den Arbeiten am VZ₁ traten besonders drei Schwierigkeiten auf, welche die Strukturaufklärung sehr behinderten:

- 1.) VZ₁ wurde bei der Hydrolyse des Moenomycin A nur in sehr geringen Ausbeuten erhalten. Die Menge an VZ₁ reichte z. B. nicht für ein ¹³C-NMR-Spektrum.
- 2.) Die Säurehydrolyse von Moenomycin A führt zu sehr vielen Produkten, aus deren Gemisch VZ₁ nur schwer rein zu isolieren war.
- 3.) Weder VZ₁, noch seine Derivate konnten kristallin erhalten werden, waren also einer Röntgenstrukturanalyse nicht zugänglich.

Daher wurden folgende Methoden angewandt:

- ¹H-NMR-, IR- und Massenspektrometrie,
- chemische Umsetzungen des VZ₁, soweit die geringen Substanzmengen es erlaubten (Formelschema I) und
- Synthese von Vergleichssubstanzen.

Nach dem Ergebnis dieser Untersuchungen handelt es sich um Ethyl-4-C-methyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (8)(Abb. 6)

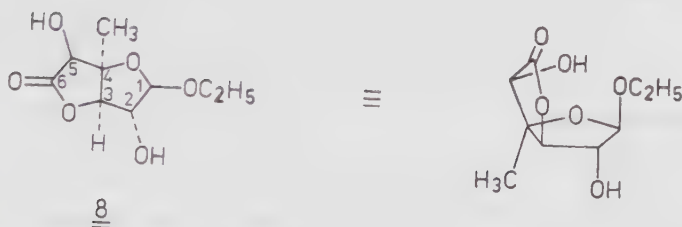


Abb. 6

Im folgenden werden die Ergebnisse, die zu dieser Struktur führten, beschrieben.

2.1 Aufklärung der Konstitution von VZ_1

Für die Untersuchung mit Hilfe der spektroskopischen Methoden wurde neben VZ_1 vor allem sein Acetylierungsprodukt 9 - laut 1H -NMR-Spektrum ein Diacetat - verwendet, da es besser in für die Spektroskopie geeigneten Lösungsmitteln, wie Chloroform oder Benzol, löslich und wegen der leichteren Verdampfbarkeit für die Massenspektrometrie besser geeignet ist.

Das Massenspektrum von VZ_1 -Diacetat liefert einen M^+ -Peak bei $m/e = 302$, der aber nur geringe Intensität besitzt. Intensiver ist der Peak bei $m/e = 260$, der durch Abspaltung von Keten aus dem Molekülion entsteht. Diese Abspaltung ist durch ein metastabiles Übergangssignal bei $m/e = 223.8$ belegt. Für das Fragment $m/e = 260$ wurde durch Hochauflösung die Summenformel $C_{11}H_{16}O_7$ bestimmt. Für VZ_1 -Diacetat ergibt sich damit die Formel $C_{13}H_{18}O_8$ und für VZ_1 die Molmasse 218 und die Summenformel $C_9H_{14}O_6$.

Einen wichtigen Strukturhinweis lieferte das IR-Spektrum von VZ_1 . Bei 1800 und 1740 cm^{-1} liegen zwei starke $C=O$ -Valenzschwingungsbanden. Diese wurden einem γ -Lacton zugeordnet. γ -Lactone absorbieren bei etwa 1770 cm^{-1} . Das Auftreten von zwei Banden könnte durch Fermi-Resonanz bedingt sein. Fermi-Resonanz tritt dann auf, wenn die Wellenzahl einer Molekülschwingung ein ganzzahliges Vielfaches der Wellenzahl einer anderen Molekülschwingung ist, und wenn beide Schwingungen ähnliche Symmetrie besitzen. Sie kann sich durch eine Aufspaltung der Bande bei höherer Wellenzahl äußern. Eine Aufspaltung der $C=O$ -Valenzbande beobachteten auch Nitta et al. ¹⁴⁾ in den IR-Spektren einiger Derivate des D-Glucofuranosiduronos-6,3-lactons.

Ursprünglich war auch die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß die beiden Absorptionsbanden von einem Carbonsäure-

anhydrid stammen, zumal beide Banden 60 cm^{-1} auseinander liegen, was typisch für diese Verbindungsklasse ist. Im Laufe der weiteren Untersuchungen konnte diese Möglichkeit jedoch ausgeschlossen werden.

Die ^1H -NMR-Spektren (Abb. 7) lieferten folgende Partialstrukturen (Die δ -Werte gelten - falls nicht anders angegeben - für Deuteriochloroform als Lösungsmittel.):

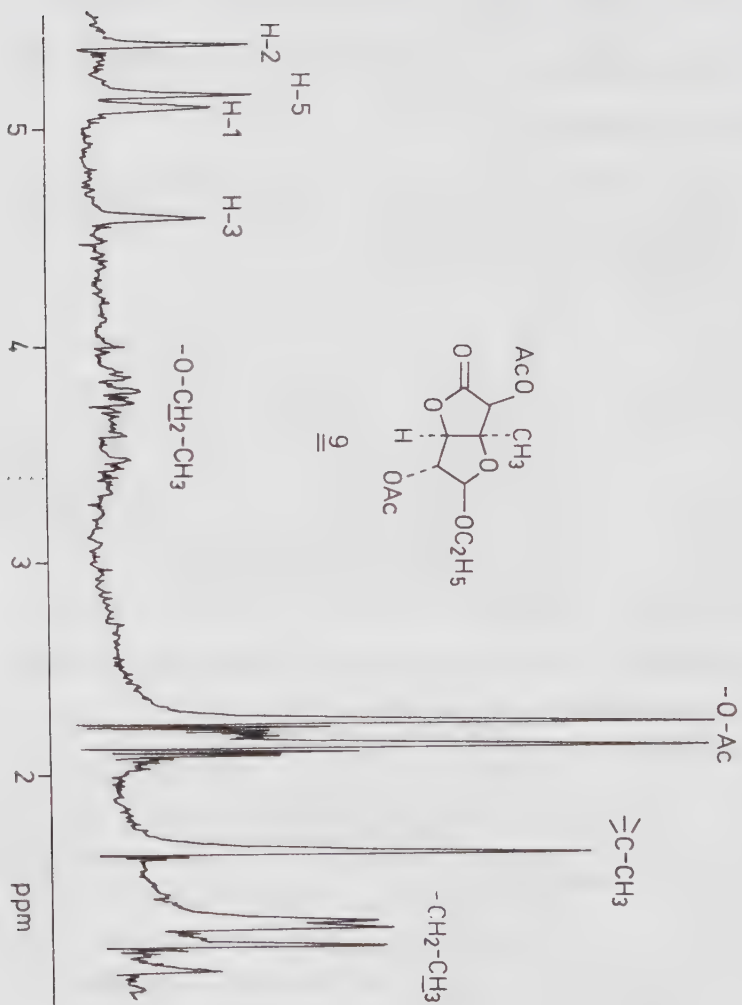
$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ Der Methylgruppe entspricht ein Triplett bei 1.19 ppm ($J = 7\text{ Hz}$), der Methylengruppe der AB-Teil eines ABX_3 -Spektrums bei 3.70 ppm. Die beiden Methylenprotonen sind wegen ihrer chiralen Umgebung diastereotop, haben also unterschiedliche chemische Verschiebungen.

$\text{CH}_3-\overset{\textstyle |}{\underset{\textstyle |}{\text{C}}}-$ Singulett (3 H) bei 1.63 ppm

$2\text{ CH}_3-\text{COO}-$ 2 Singulett (3 H) bei 2.13 und 2.25 ppm

$\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ 2\text{ H}-\text{C}-\text{OAc} \\ | \\ \text{C} \end{array}$ 2 Singulett (1 H) bei 5.42 und 5.19 ppm. Charakteristisch sind die starken Verschiebungen bei Zugabe des paramagnetischen Verschiebungsreagens' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ^{+) 15}). Das Verschiebungsreagens komplexiert nämlich bevorzugt an den Acetylgruppen. Dies hat zur Folge, daß die Signale der Protonen, die am selben Kohlenstoffatom

+) Tris(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimethyloctan-4,6-dionato)-europium(III)



wie die Acetylgruppe, besonders stark verschoben werden. Außerdem liegen diese Signale im nicht acetylierten VZ_1 - allerdings in Pyridin- d_5 - bei höherem Feld.



Singulett (1 H) bei 4.60 ppm



Singulett (1 H) bei 5.14 ppm, typisch für ein Proton an einer Acetalgruppe

Einen weiteren Hinweis darauf, daß es sich um ein Fünfring-Acetal handelt, gab das Massenspektrum von VZ_1 -Diacetat (Abb. 8). Die beiden Fragmentationen bei $m/e = 185$ und 143 weisen noch den intakten Fünfring auf. Ein Fragmention (a), das den beiden Ionen entspricht, fanden Kováčik und Bauer¹⁶⁾ im Massenspektrum von D-Glucurono-6,3-lacton.

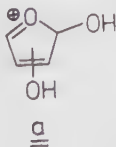
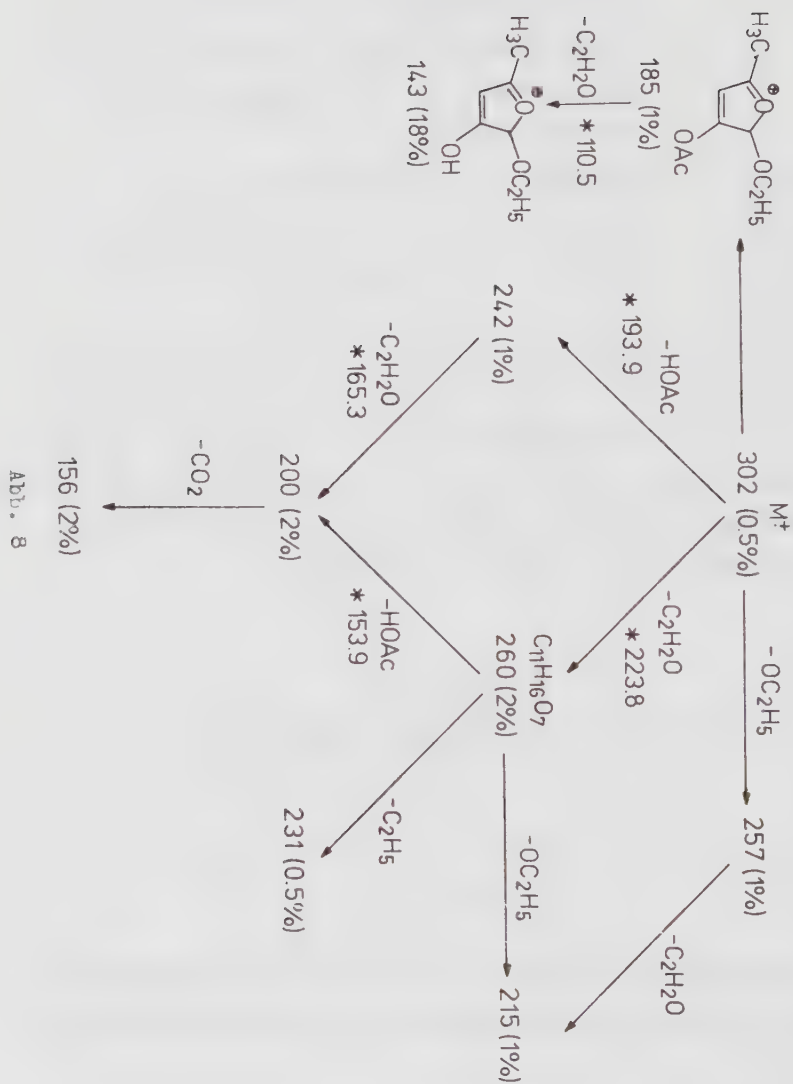


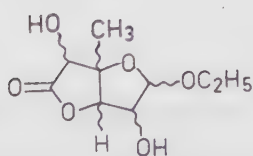
Abb. 9

a unterscheidet sich vom $m/e = 143$ zugeordneten Fragment nur durch die acetalische Ethylgruppe und die Methylverzweigung.

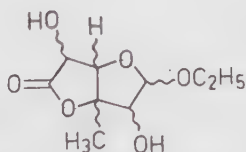


Die IR-Spektroskopie gab Aufschluß über die Stellung einer der beiden Hydroxylgruppen. Nitta et al.¹⁴⁾ beobachteten bei verschiedenen Derivaten des D-Glucurono-6,3-lactons, daß die C=O-Valenzschwingungsbande zu höheren Wellenzahlen verschoben wird, wenn die Verbindung an C-5 acetyliert ist. Eine ähnliche Verschiebung der Wellenzahlen wurde beim VZ₁-Diacetat gefunden. Die Wellenzahl der kürzerwelligen C=O-Bande stieg von 1800 auf 1815 cm⁻¹. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß VZ₁ α-ständig zur Carboxylgruppe eine Hydroxyl-Funktion besitzt.

Die geschilderten spektroskopischen Daten führten zu den Konstitutionsformeln A und B (Abb. 10), die sich nur durch die Stellung der tertiären Methylgruppe unterscheiden.



A



B

Abb. 10

Um die Position der Methylgruppe zu klären, wurde VZ_1 reduziert, das heißt, das Uronolacton wurde in das entsprechende methylverzweigte Ethylfuranosid (10) übergeführt.

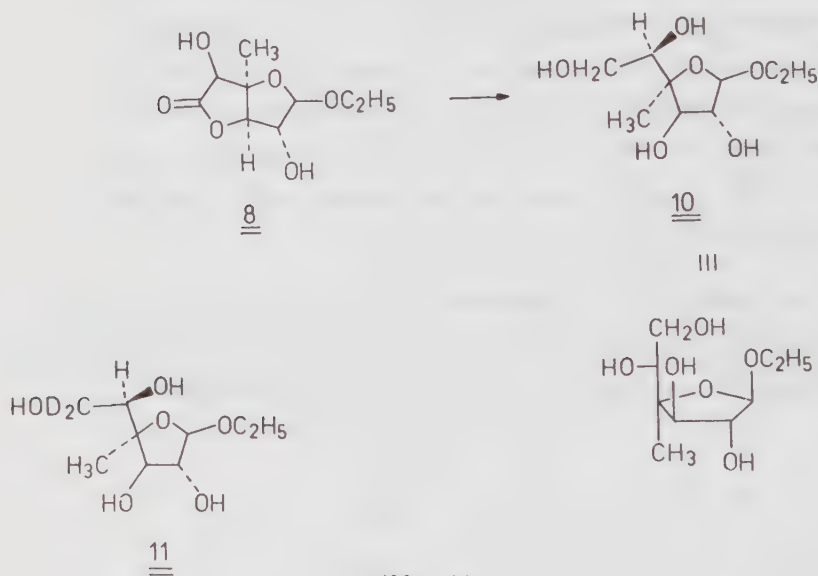


Abb. 11

Als Reduktionsmittel diente zuerst Lithiumaluminiumhydrid, später wurde wegen der leichteren Handhabbarkeit Natriumborhydrid verwendet.

Die Aufspaltung des Signals von H-5 im ^1H -NMR-Spektrum von 10 sollte Aufschluß über die Stelle der Methylverzweigung geben. Es wurde erwartet, daß das H-5-Signal bei 4-Stellung der Methylgruppe nur durch die beiden diastereotopen Protonen

an C-6 zu einem doppelten Dublett aufgespalten würden. Dagegen sollte für den Fall mit der Methylgruppe an C-3 das Signal durch die zusätzliche Kopplung mit H-4 weiter aufgespalten sein.

Tatsächlich ist jedoch das Spektrum von 10 recht unübersichtlich, da die Signale von H-2 bis H-6 in einem Bereich von nur 0.7 ppm beieinander liegen, so daß eine Zuordnung des H-5-Signals zunächst nicht möglich war.

Daher wurde VZ_1 mit Natriumbordeuterid reduziert. In 11 sind also H-6' und H-6'' durch Deuterium ersetzt. Jetzt war eine Zuordnung von H-5 möglich. Abb. 12 zeigt die 1H -NMR-Spektren von 10 und 11 in Pyridin- d_5 , sowie die Zuordnung der Signale. Das Signal von H-5 ist in 11 ein Singulett und in 10 zu einem doppelten Dublett aufgespalten mit den Kopplungskonstanten $J_{5,6'} = 7.4$ Hz und $J_{5,6''} = 3.3$ Hz. Die Methylgruppe muß also an C-4 des Zuckers liegen.

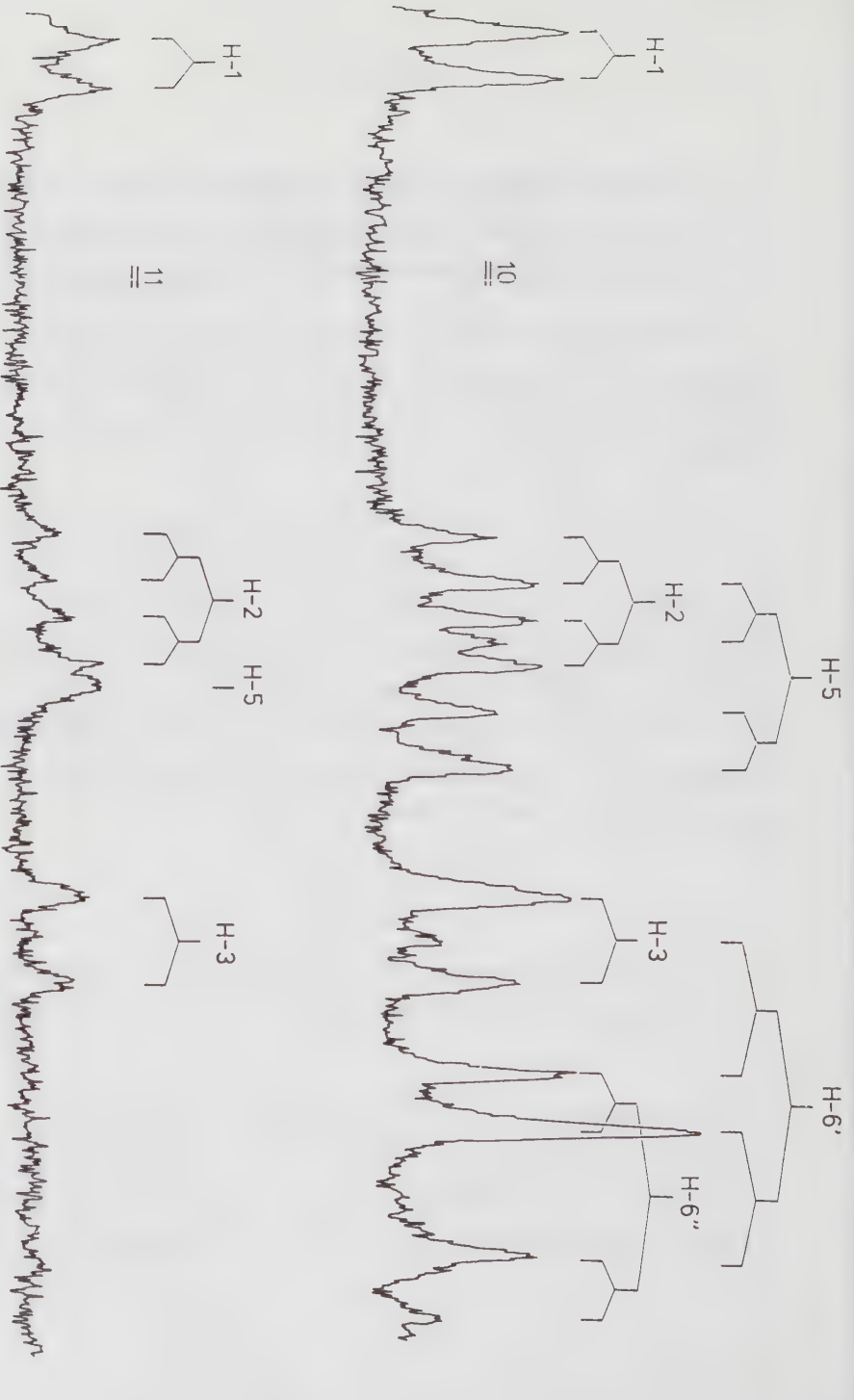


Abb. 12

5

4.5

4 ppm

2.2 Aufklärung der relativen Konfiguration von VZ_1

Die relative Konfiguration an C-3 und C-4 ist bereits durch die Verknüpfung der beiden Fünfringe festgelegt. Beide Ringe müssen cis-verknüpft und H-3 und die Methylgruppe an C-4 cis-ständig sein.

Die Signale von H-1, H-2, H-3 und H-5 im ^1H -NMR-Spektrum von VZ_1 -Diacetat sind ausnahmslos Singulets, wobei die Signale bei 5.19 und 5.42 ppm etwas schmaler sind als die beiden anderen Signale. Bei dem Auflösungsvermögen des Gerätes läßt sich aber sagen, daß die Kopplungskonstanten unter 1, beziehungsweise 0.5 Hz liegen. Diese Tatsache läßt wieder Rückschlüsse auf die Torsionswinkel zwischen den C-H-Bindungen und damit auf die relative Konfiguration von VZ_1 zu.

Bei einer Kopplungskonstante kleiner als 1 Hz liegt nach Karplus ¹⁷⁾ der Torsionswinkel etwa zwischen 70° und 90° . In Glycosiden muß wegen der elektronegativen Substituenten die Karplus-Gleichung für den Winkel H-1 - C-1 - C-2 - H-2 korrigiert werden ¹⁸⁾. Es muß eine um 1 Hz höhere Kopplungskonstante eingesetzt werden. Aber auch nach dieser Korrektur liegt der berechnete Torsionswinkel über 60° . Betrachtungen am Molekülmodell zeigen, daß Torsionswinkel über 60° am Fünfring nur dann möglich sind, wenn die Substituenten trans-ständig sind.

Die Zahl der möglichen Konfigurationen konnte durch diese Ergebnisse weitgehend eingeschränkt werden:

- 1.) VZ_1 ist ein Derivat der Glucose oder der Idose.
- 2.) Es handelt sich um ein β -D-Glycosid oder um ein α -L-Glycosid.

Die Konfiguration an C-5 konnte nicht mit Hilfe der Kopplungskonstanten im NMR-Spektrum von VZ_1 oder VZ_1 -Diacetat geklärt werden, da sie an C-4 und C-6 keine Wasserstoffe als Substituenten haben. Ein Versuch, mit Hilfe des Nuclear-Overhauser-Effektes ¹⁹⁾ eine Aussage über den Abstand zwischen H-5 und der Methylgruppe an C-4 zu machen, und auf diese Weise die relative Konfiguration an C-5 zu bestimmen, mißlang. Da die Untersuchungen am intakten VZ_1 -Molekül nicht weiterführten, wurde VZ_1 wie folgt umgesetzt (Abb. 13).

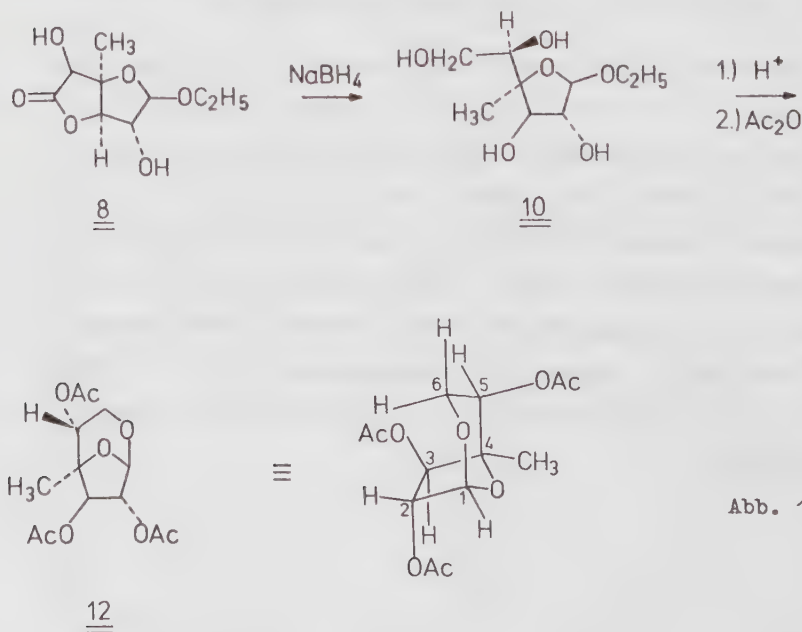


Abb. 13

1.) Reduktion der Lactongruppe

2.) Hydrolyse des Glycosids

3.) Acetylierung

Die Umsetzung lieferte 2,3,5-Tri-O-acetyl-4-C-methyl-1,6-anhydro- β -D-glucofuranose (12) Die Struktur wurde durch ^1H -NMR- und Massenspektren belegt.

Die NMR-Daten weisen darauf hin, daß die Hydroxylgruppen an C-2, C-3 und C-5 acetyliert sind. Daraus folgt, daß eine 1,6-Anhydrofuranose vorliegt. In Tab. 1 sind die ^1H -NMR-Daten von 12 zusammen mit den entsprechenden Daten anderer acetylierter 1,6-Anhydrofuranosen (Abb. 14) zusammengestellt. Die Daten stimmen - vor allem dort, wo ähnliche Strukturmerkmale vorliegen - gut überein.

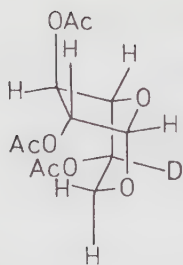
13: 2,3,5-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- α -D-galactofuranose (5- ^2H) ²⁰⁾

14: 2,3,5-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -L-altrofuranose ²⁰⁾

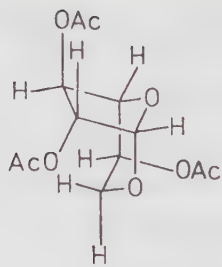
15: 2,3,5-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-glucofuranose ²⁰⁾

16: 2,3,5-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-allofuranose ²¹⁾

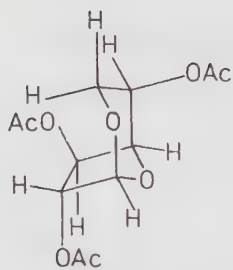
17: 2,3,5-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- α -D-talofuranose ²²⁾



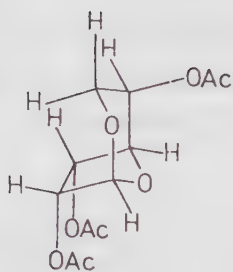
13



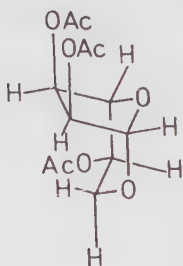
14



15



16



17

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6'	H-6''	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6'}	J _{5,6''}	J _{6',6''}
$\overset{12}{\text{C}}_{\text{CDCl}_3}$	5.16	5.34	5.06	-	4.71	4.25	3.96	1.0	2.4	-	-	2.5	1.0	14
$\overset{12}{\text{C}}_{\text{C}_6\text{D}_6}$	5.12	5.33	5.10	-	4.67	4.08	3.84	< 1	2.4	-	-	2.6	1.0	13.6
$\overset{13}{\text{C}}_{\text{CDCl}_3}$	5.60	5.20	5.40	4.45	-	3.98	3.98	4.2	2.4	0	-	-	-	11.9
$\overset{14}{\text{C}}_{\text{CDCl}_3}$	5.54	5.08	5.15	4.30	4.72	4.14	3.87	3.5	1.5	0	2.0	3.0	1.1	14.1
$\overset{15}{\text{N}}_{\text{C}_6\text{D}_6}$	5.15	5.42	5.28	~4.4	~4.4	4.10	3.82	0	2.2	6.0	-	2.5	-	13.5
$\overset{16}{\text{O}}_{\text{C}_6\text{D}_6}$	5.34	5.20	5.44 oder 5.44	4.48	4.35	3.37	3.67	0	6.3	0	1.3	2.8	1.0	14.0
$\overset{17}{\text{O}}_{\text{CDCl}_3}$	5.28	5.38	5.38	4.54	4.99	3.41	4.08	<.5	6.3	0.8	4.2	11.0	6.6	11.5
$\overset{17}{\text{O}}_{\text{C}_6\text{D}_6}$	5.30	5.38	5.38	4.61	4.95	2.98	3.77	<.5	6.3	0.8	4.2	11.0	6.6	11.5

Tab. 1 (Chem. Verschiebung in ppm, δ -Skala, Kopplungskonstante in Hz)

Aus dem Massenspektrum konnten keine eindeutigen Strukturinformationen bezogen werden. Peak höchster Masse ist $m/e = 259$ ($M - 43$), dessen Bildung man sich nach folgendem Schema erklären könnte. Die Hauptfragmente des Spektrums leiten sich formal von $m/e = 259$ durch wiederholten Verlust von Keten oder Essigsäure ab.

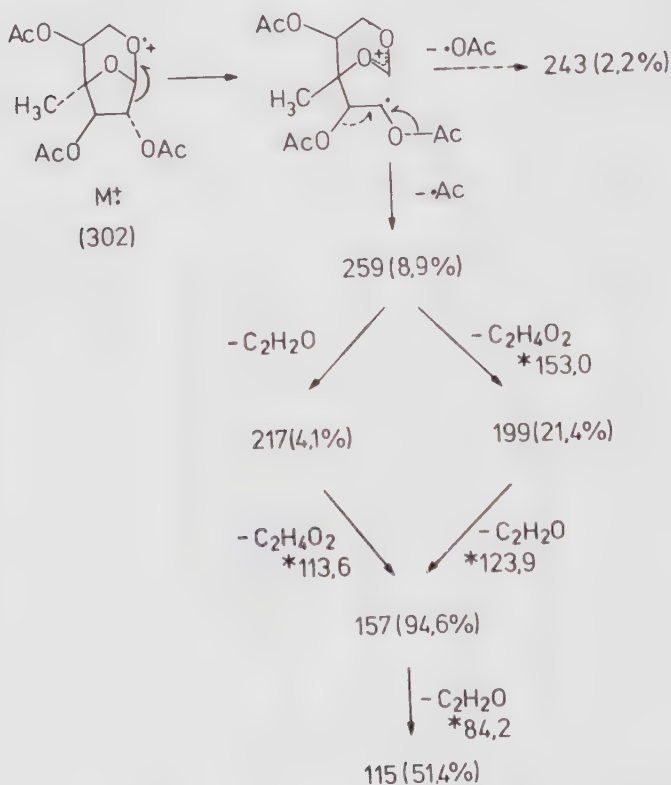


Abb. 15

Das ^1H -NMR-Spektrum von 12 in Benzol- d_6 (Abb. 16) erlaubt eine Aussage über die relative Konfiguration an C-5. Aus dem Spektrum wurden die Kopplungskonstanten $J_{5,6'}$ und $J_{5,6''}$ zu 2.8 und 1.2 Hz berechnet. Diese Kopplungskonstanten sind nur möglich, wenn H-5 im Sechsring eine äquatoriale Position einnimmt. Eine axiale Position hätte eine trans-Kopplung von ungefähr 14 Hz zur Folge gehabt. Dieses Ergebnis steht auch im Einklang mit den Daten, die in der Literatur für die 1,6-Anhydrofuranosen in Tab. 1 angegeben sind. In den Verbindungen 14, 15 und 16 steht H-5 äquatorial und in Verbindung 17 axial. Die Untersuchungen an 12 zeigen also, daß VZ_1 der Glucose-Reihe zuzuordnen ist.

Auch anhand von 12 konnte bewiesen werden, daß die Methylverzweigung an C-4 vorliegt. Die ^1H -NMR-Signale von H-3 und H-5 konnten eindeutig zugeordnet werden. H-3 koppelt nur mit H-2 ($J_{2,3} = 2.4 \text{ Hz}$) und H-5 nur mit H-6' und H-6'' ($J_{5,6'} = 2.8 \text{ Hz}$, $J_{5,6''} = 1.2 \text{ Hz}$). C-4 trägt also kein Proton, sondern muß die Methylgruppe tragen.

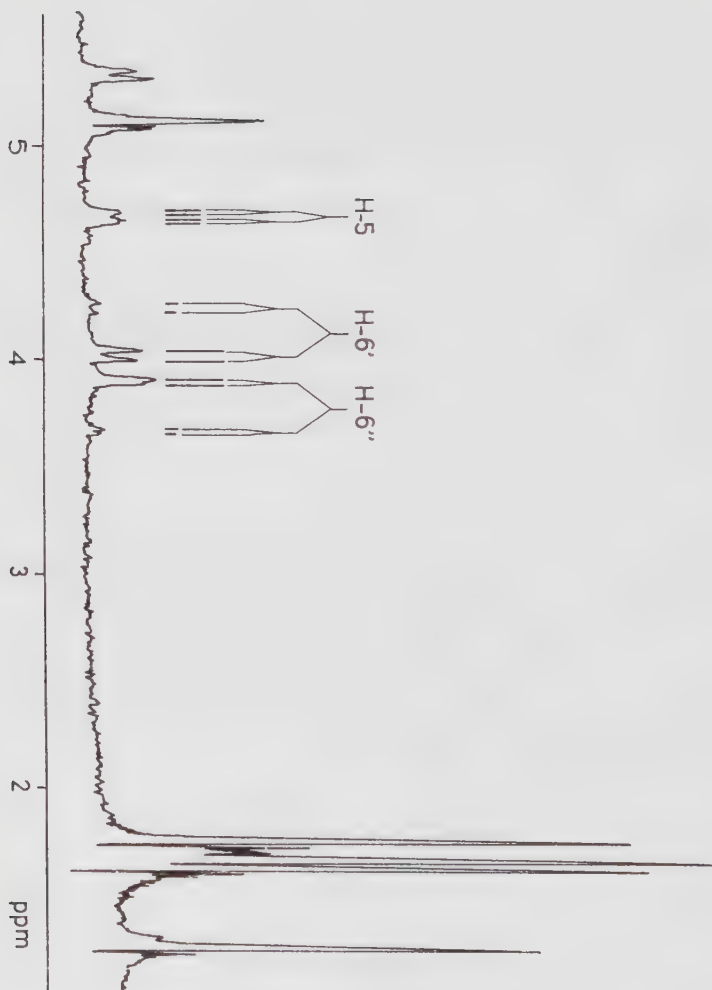


Abb. 16

2.3 Untersuchungen zur Absolutkonfiguration von VZ_1 ⁺⁾

Die Absolutkonfiguration von VZ_1 wurde durch den Circular dichroismus bestimmt. Zum Vergleich wurden die CD-Spektren der Verbindungen Ethyl- α -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (28), Ethyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (29) und VZ_1 (8) in Ethanol gemessen.

Der $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang verursacht bei Lactonen einen Cotton-Effekt um 220 bis 230 nm. Die Werte der untersuchten Verbindungen sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

	$\lambda_{\max}$	$\Delta \epsilon_{\max}$
<u>28</u>	222 nm	+ 2.85
<u>29</u>	221 nm	+ 3.67
<u>8</u>	225 nm	+ 2.42

Tab. 2

Der Einfluß zweier Strukturmerkmale auf das Vorzeichen des Cotton-Effektes ist diskutiert worden ^{24), 25)}:

- 1.) Die Konfiguration der Hydroxylgruppe am α -C des Lactonringes (C-5 des Uronolactons).

+) Herrn Professor Dr. G. Snatzke und Frau Dr. F. Snatzke danke ich sehr herzlich für ihre Unterstützung bei der Aufnahme und Interpretation der CD-Spektren.

2.) Der Torsionswinkel C-C-C(O)-O des Lactonringes

(C-4 - C-5 - C-6 - O-3 des Uronolactons).

Okuda et al. ²⁴⁾ und Beecham ²⁵⁾ untersuchten die ORD- beziehungsweise CD-Spektren von verschiedenen Zuckerlactonen und fanden, daß der Cotton-Effekt positiv ist, wenn die Hydroxylgruppe am α -C oberhalb der Ebene des Lactonringes liegt und negativ, wenn die Hydroxylgruppe unterhalb der Ebene liegt.

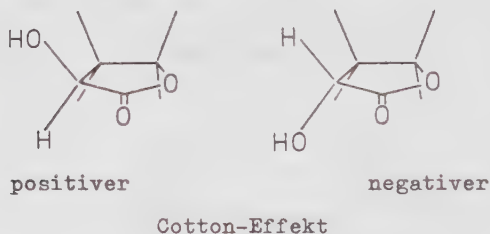


Abb. 17

Für Uronolactone würde dies also bedeuten, daß die Verbindungen aus der D-Reihe einen positiven und die Verbindungen aus der L-Reihe einen negativen Cotton-Effekt liefern.

Beecham ²⁵⁾ weist aber darauf hin, daß der CD in derartigen Verbindungen auch nur durch den Torsionswinkel des Lactons bestimmt sein könnte. Wolf ²⁶⁾ stellte für an C_α unsubstituierte δ -Lactone die Regel auf, daß der Cotton-Effekt des Lacton-Chromophors das umgekehrte Vorzeichen hat wie der Tor-

sionswinkel, der von den Atomen β -C, α -C, C(O) und O aufgespannt wird. Legrand ²⁷⁾ erweiterte diese Regel auf γ - und ϵ -Lactone. Um eine Voraussage über diesen Torsionswinkel bei den Verbindungen 28, 29 und 8 machen zu können, ist ein Hinweis auf die Konformation des Lactonringes notwendig.

Corfield et al. ²⁸⁾ bestimmten durch eine Röntgenstrukturanalyse die Struktur von β -D-Glucofuranosiduronolacton. Der Lactonring hat eine E_5 -Konformation. C-5 liegt 0.25 Å unterhalb der Lactonring-Ebene. Der Torsionswinkel zwischen C-5 und C-6 beträgt -15.8° . Ein negativer Torsionswinkel hat aber - wie oben erwähnt - einen positiven Cotton-Effekt, beziehungsweise einen positiven Beitrag zum Cotton-Effekt zur Folge.

Für die Struktur des VZ_1 stellt sich die Frage, ob durch die Einführung der Methylgruppe an C-4 die Konformation des Lactonringes entscheidend geändert würde.

Die Methylgruppe ist von beiden Ringebenen weggerichtet. Cis-ständige Partner sind nur die beiden H-Atome an C-3 und C-5. Von diesem Gesichtspunkt her dürfte also keine sehr starke zusätzliche Spannung zu erwarten sein. Andererseits würde eine Änderung der E_5 -Konformation zum Beispiel in eine E^5 -Konformation zur Folge haben, daß die Hydroxylgruppe an C-5 stärker in die Ringebenen hineingedreht würde. Dies ist aber wegen der auftretenden Abstoßungskräfte unwahrscheinlich.

Die Substituenten am β -C und γ -C des Lactonringes haben nach Beecham ²⁵⁾ keinen Einfluß auf das Vorzeichen des Cotton-Effektes.

Der positive CD macht es also sehr wahrscheinlich, daß VZ_1 zur Reihe der D-Zucker gehört.

3. VZ_1 als Vorstufe von Z_1

Im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung von Moenomycin A ist die Herkunft des Hydrolyseproduktes Z_1 , 4, von Interesse. Ähnliche Strukturen wie Z_1 besitzen verschiedene Metabolite aus Pilzen, so zum Beispiel das Terrein 20 ²⁹⁾ aus *Aspergillus terreus* und *Penicillium raistrickii*, sowie die chlorhaltigen Cyclopentenone 21, 22 und 23 ³⁰⁾. (Abb. 18) Diese Verbindungen werden biosynthetisch aus Acetat-Einheiten aufgebaut ³⁰⁾.

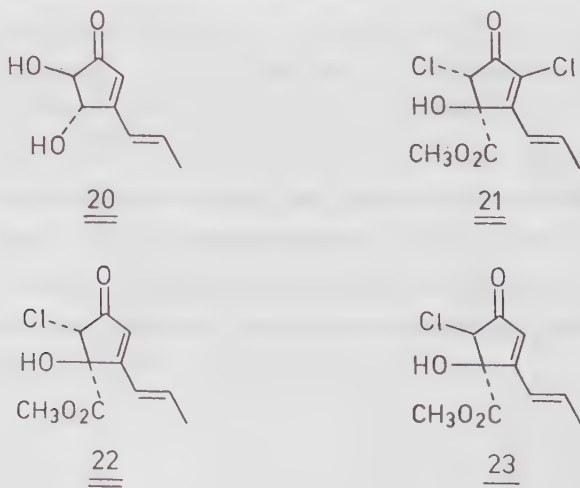
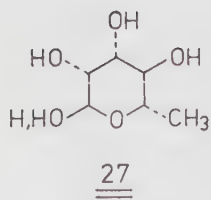
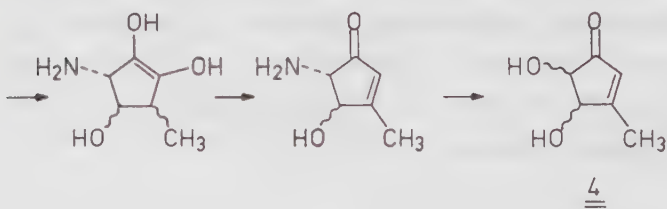
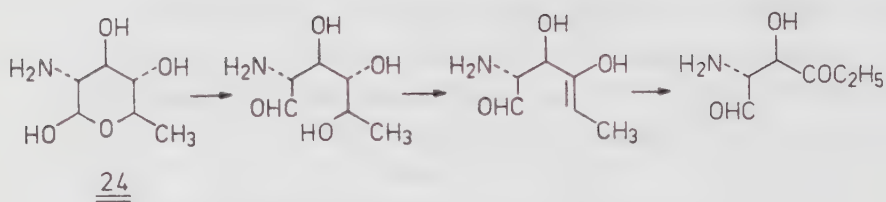
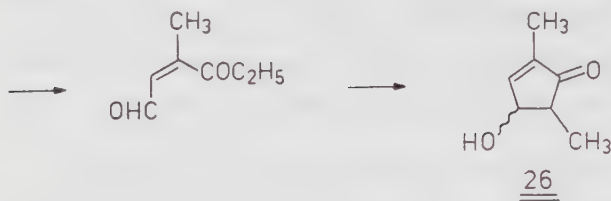
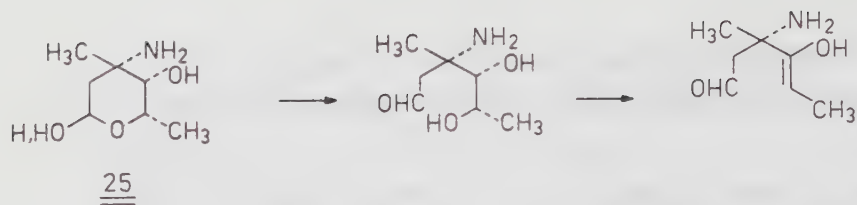


Abb. 18

Da die Cyclopentenon-Struktur des Z_1 aber erst bei der Hydrolyse entsteht, muß hier ein anderer Bildungsweg vorliegen. Als möglicher Vorläufer des Z_1 schien das Chinovosamin (24) in Frage zu kommen, da es als einziges der bisher bekannten Moenomycin-Bruchstücke sowohl die zum Aufbau des Methyl-cyclopentenon-Gerüsts notwendigen sechs Kohlenstoffatome als auch die gleiche "Oxidationsstufe" besitzt wie Z_1 .

Gestützt wurde diese Vermutung durch die Arbeiten von Johnson und Smith ³¹⁾ über den Aminozucker Vancosamin (25) aus dem Antibiotikum Vancomycin. Sie beobachteten, daß bei der sauren Hydrolyse von Vancosamin 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-2-cyclopenten-1-on (26) entsteht. Einen ähnlichen Mechanismus für die Bildung von Z_1 aus D-Chinovosamin habe ich in meiner Diplomarbeit ³²⁾ diskutiert. (Abb. 19)

Versuche, Z_1 nach Säurebehandlung von D-Chinovosamin oder aus dem Chinovosamin enthaltenden Baustein 1 zu isolieren, schlugen jedoch fehl. Auch L-Rhamnose (27), die - ebenso wie Vancosamin und Chinovosamin - ein 6-Desoxy-Zucker ist, lieferte unter Säureeinwirkung kein Z_1 .



Dagegen zeigte es sich, daß VZ_1 eine Vorstufe von Z_1 ist. Wurden einige Milligramm vorher weitestgehend gereinigtes VZ_1 mit 2 N Salzsäure hydrolysiert, zeigte das Dünnschichtchromatogramm eindeutig, daß Z_1 entstanden war. Die leichte Anfärbbarkeit von Z_1 mit Triphenyltetrazoliumchlorid-Reagens läßt auch geringe Spuren des Produktes erkennen.

Betrachtet man die Summenformeln, so handelt es sich bei der Bildung von Z_1 aus VZ_1 um die Abspaltung von Ethanol und Kohlendioxid. Die Reaktion könnte wie folgt ablaufen:

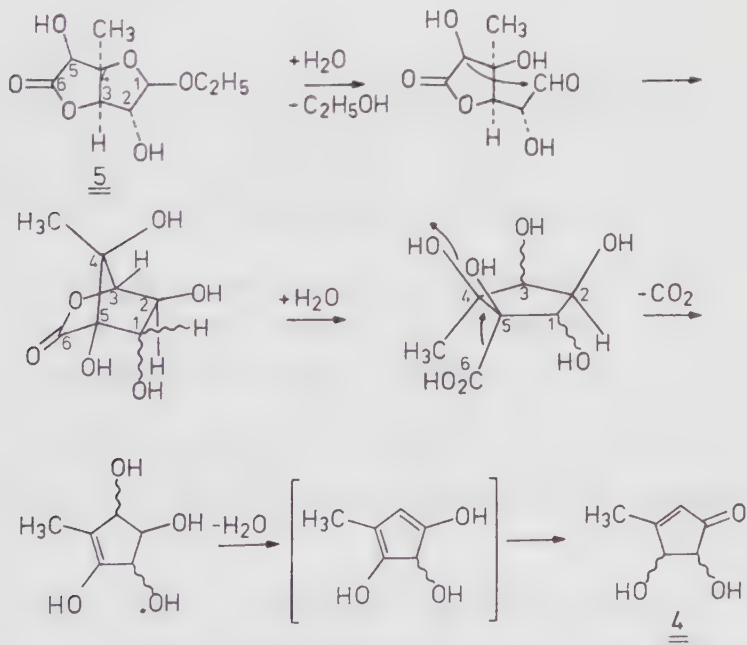


Abb. 20

Unter den sauren Reaktionsbedingungen sollte eine Spaltung der glycosidischen Bindung leicht erfolgen. Die entstandene Aldehydfunktion an C-1 ist einem nucleophilen Angriff des C-H-aciden C-5 zugänglich. Hierdurch würde C-5 mit C-1 verknüpft unter Ausbildung eines bicyclischen Lactons. Die weiteren Schritte wären saure Spaltung des Lactons, Decarboxylierung und Tautomerisierung zu Z_1 . Die Beobachtung, die ich in meiner Diplomarbeit ³²⁾ gemacht habe, daß Z_1 als Racemat auftritt, steht im Einklang mit diesem Reaktionsverlauf.

4 VZ_1 als Baustein von Moenomycin A

Zur Frage, wie VZ_1 im Gesamtmolekül des Moenomycin A vorliegt, lassen sich schon Aussagen machen.

Die glycosidische Ethylgruppe liegt mit Sicherheit nicht genuin vor. Versuche, VZ_1 aus Moenomycin zu isolieren, ohne daß bei der Aufarbeitung Ethanol zur Verwendung kam, blieben erfolglos. Die Ethylgruppe wurde also bei der Aufarbeitung eingeführt. Dies ist verständlich, da Glycoside unter diesen Bedingungen (Alkohol, saurer Kationenaustauscher) dargestellt werden.

Die Carboxylgruppe liegt im Moenomycin A wahrscheinlich als Säure vor. Dafür sprechen zwei Beobachtungen:

- 1.) Im IR-Spektrum des Moenomycin ³³⁾ liegt keine C=O-Bande oberhalb von 1740 cm^{-1} . Das γ -Lacton, dessen C=O-Bande bei 1770 cm^{-1} zu erwarten wäre, kann also im Moenomycin A nicht vorliegen.
- 2.) Moenomycin A hat vier Säurefunktionen ⁹⁾. Die stärkste ($\text{pK}_\text{S} < 2$) ist der Phosphorsäurediester-Gruppierung zuzuschreiben. Die pK_S -Werte der anderen drei Säurefunktionen liegen bei 4.5. Der aktivierten Enolgruppe und der Glycerinsäure können zwei dieser Funktionen zugeordnet werden. Die letzte acide Gruppe war bisher ungeklärt. Eine methylverzweigte Uronsäure würde diese Lücke füllen.

Vergleicht man die bisher im Moenomycin A aufgefundenen Bruchstücke mit der Summenformel des Gesamtmoleküls, so ist festzustellen, daß keine größeren Bruchstücke mehr zu erwarten sind.

5 Untersuchungen an Vergleichssubstanzen

5.1 Derivate des D-Glucurono-6,3-lactons

Als Vergleichssubstanz, die dem VZ_1 in ihren Eigenschaften und Reaktionen weitgehend ähnelt, diente das Ethyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (28). Dargestellt wurde es durch Behandlung von D-Glucurono-6,3-lacton mit Ethanol in Gegenwart von saurem Kationenaustauscher ³⁴). Dabei entstand vorwiegend das gewünschte β -Anomere. Das α -Anomere (29) konnte ebenfalls isoliert werden. In einer Nebenreaktion wurde der Lactonring unter Ausbildung eines Ethylesters gespalten. Diese Reaktion konnte jedoch durch die milden Glycosidierungsbedingungen weitgehend vermieden werden.

Die Diskussion der CD-Spektren von 28 und 29 erfolgte bereits in Kapitel 2.3. Die C=O-Valenzbanden im IR und die ¹H-NMR-Spektren der beiden Verbindungen werden in Tab. 3a und b mit denen von VZ_1 verglichen.

	<u>8</u>	<u>28</u>	<u>29</u>
Wellenzahl	1760		1740
	1800	1795	1795

Tab. 3a

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}
<u>8</u>	5.55	^{+) 4.72}	^{+) 4.90}	-	^{+) 4.78}	< 1	< 1	-	-
<u>28</u>	5.32	4.60	4.97	5.13	4.67	< 1	< 1	6.3	4.5
<u>29</u>	5.13	4.41	{4.7 - 5.0}			4.2	< 1		

+) die Singulettts sind nicht eindeutig zuzuordnen

Lösungsmittel: Pyridin-d₅

chem. Versch. in ppm (δ -Skala), Kopplungskonstanten in Hz

Tab 3b

Im IR-Spektrum von 28 tritt nur eine C=O-Bande auf, im Spektrum von 29 ist sie dagegen, wie bei VZ₁ aufgespalten.

Die Signale im ¹H-NMR-Spektrum konnten nur bei 28 vollständig zugeordnet werden. Die zugeordneten Signale liegen, sowohl was die chemischen Verschiebungen, als auch die Kopplungskonstanten betrifft, in gleichen Bereichen wie beim VZ₁. Noch bessere Vergleichsmöglichkeiten liefert das ¹H-NMR-Spektrum von Ethyl-2,5-di-O-acetyl- β -D-glucufuranosidurono-6,3-lacton (30), das in Tab. 4 mit dem von VZ₁-Diacetat verglichen wird.

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	Ac	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}
<u>9</u>	5.14	5.42	4.60	-	5.19	$\begin{smallmatrix} 2.13 \\ 2.25 \end{smallmatrix}$	< 1	< 1	-	-
<u>30</u>	5.10	5.23	4.99	5.20	5.13	$\begin{smallmatrix} 2.09 \\ 2.20 \end{smallmatrix}$	< 1	< 1	4.5	7.0

Lösungsmittel: CDCl₃

Tab. 4

Bis auf H-3 liegen die Unterschiede der chemischen Verschiebungen für die einzelnen Protonen innerhalb von 0.2 ppm. Die stärkere Verschiebung des H-3-Signals im VZ₁-Diacetat nach höherem Feld (0.39 ppm) ist durch die Anisotropie der Methylgruppe an C-4 bedingt. Steht ein Wasserstoff syn-periplanar zu einer benachbarten Methylgruppe, so ist eine diamagnetische Verschiebung um etwa 0.5 ppm verglichen mit der nicht methylierten Verbindung zu erwarten ³⁵⁾.

Auch die Massenspektren von 30 und 9 (VZ₁-Diacetat) lassen sich ausgezeichnet miteinander vergleichen (Tab. 5). Das Massenspektrum von Ethyl-2,5-di-O-acetyl- α -D-glucufuranosidurono-6,3-lacton (31) ist fast identisch mit dem von 30 und wird daher nicht eigens aufgeführt.

<u>30</u> m/e	Summenf.	Fragment	m*	<u>9</u> m/e
288 (1%)		M ⁺		302
246 (36%)		M - C ₂ H ₂ O	210.1	260
243 (12%)		M - OC ₂ H ₅		257
228 (4%)		M - HOAc		242
201 (8%)		M - C ₂ H ₂ O - OC ₂ H ₅		215
186 (5%)		M - C ₂ H ₂ O - HOAc		200
184 (6%)		228 - CO ₂	148.5	
183 (18%)		243 - HOAc	137.8	
171 (9%) C ₈ H ₁₁ O ₄		 246-75	118.9	185
168 (4%)		228 - HOAc	123.8	
157 (9%)		201 - CO ₂	122.6	
142 (74%) C ₇ H ₁₀ O ₃		184 - C ₂ H ₂ O	109.6	
		186 - OC ₂ H ₅	106.9	
141 (19%) C ₆ H ₅ O ₄		183 - C ₂ H ₂ O	108.6	
129 (78%) C ₆ H ₉ O ₃		171 - C ₂ H ₂ O	97.3	143
84 (15%)		129 - OC ₂ H ₅	54.7	98

Tab. 5

28 wurde mit Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid zu Ethyl-β-D-glucofuranosid (32) reduziert. Das ¹H-NMR-Spektrum dieser Substanz in Pyridin-d₅ konnte nicht vollständig zugeordnet werden, da im Bereich von 4.5 bis 5.0 ppm die Signale von vier Protonen (vermutlich H-2, H-3, H-4 und

H-5) und im Bereich von 4.3 bis 4.4 ppm die von zwei Protonen (vermutlich H-6' und H-6'') sehr eng beieinander liegen und zu jeweils einem breiten Signal zusammenfallen. Die zugeordneten Signale stimmen aber wieder gut mit denen von 10 überein.

Saure Hydrolyse von 32 lieferte Glucose (33), die durch dünnschichtchromatographischen Vergleich mit einer authentischen Probe nachgewiesen werden konnte.

Es war geplant, 32 in das 5,6-Carbonyl- und Thiocarbonyl-Derivat zu überführen. Die CD-Spektren dieser Verbindungen können Hinweise auf deren Konfiguration liefern (38),40). Diese Methode hätte auch von Nutzen für die Bestimmung der Konfiguration von VZ_1 sein können.

Zunächst sollte 32 zum 5,6-Carbonyl-Derivat umgesetzt werden. Dazu wurde 32 mit Chlorameisensäurebenzylester behandelt, um in 6-Stellung die Carbobenzoxo-Gruppe einzuführen. Dann sollte durch Zugabe von Triäthylamin der Ring zum 5,6-cyclischen Carbonat geschlossen werden. Die Reaktion lieferte zwei Produkte (34 und 35, siehe unten), die sich dünnschichtchromatographisch kaum unterscheiden ließen, jedoch im Gaschromatogramm deutlich unterschiedliche Retentionszeiten hatten. Im IR-Spektrum des Gemisches deutete eine Bande bei 1805 cm^{-1} darauf hin, daß es sich bei einer der beiden Substanzen um das gewünschte cyclische Carbonat handeln könnte. (Die C=O-Valenzschwingungsbande von Fünfring-Carbonaten liegt bei etwa 1820 cm^{-1} 36).)

Da die beiden Verbindungen an Kieselgel nicht zu trennen waren, wurde das Gemisch acetyliert. Zwei Acetylierungsprodukte konnten durch Chromatographie isoliert werden.

Die polarere Verbindung ist das Diacetat des erwarteten cyclischen Carbonats: Ethyl-2,3-di-O-acetyl-5,6-carbonyl- β -D-glucofuranosid (36)

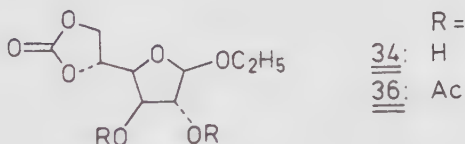


Abb. 21

Das IR-Spektrum zeigt als stärkste Banden zwei C=O-Valenzschwingungsbanden bei 1750 (Acetate) und 1810 cm^{-1} (Fünfring-Carbonat).

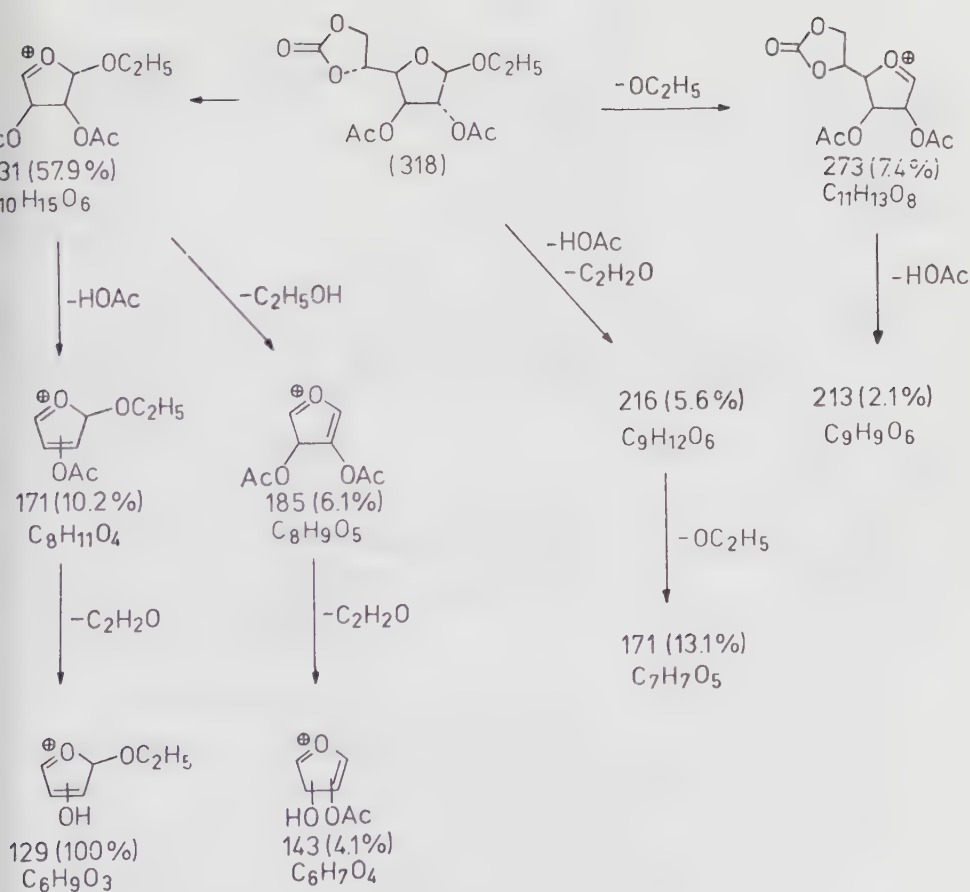
Das ^1H -NMR-Spektrum konnte nicht vollständig zugeordnet werden. Die Ethylgruppe liefert ein Triplet (3 H) bei 1.21 ppm ($J = 7 \text{ Hz}$) und ein Multiplet (2 H) bei 3.64 ppm. Die Methylgruppen der beiden Acetate liefern ein Singulett (6 H) bei 2.09 ppm. Zwei eng beieinander liegende Singuletts (2 H) bei 5.00 und 5.04 ppm können H-1 und H-2 zugeordnet werden,

wobei nicht zu unterscheiden ist, welches Signal zu welchem Proton gehört. Ein Dublett (1 H) bei 5.30 ppm sollte H-3 zuzuordnen sein. H-5, H-6' und H-6'' liegen dann in einem unübersichtlichen Multiplettkomplex zwischen 4.3 und 4.9 ppm, der nicht näher interpretiert werden konnte.

Das Massenspektrum von 36 liefert keinen M^+ -Peak. Charakteristisch sind jedoch die Peaks bei $m/e = 273$ ($M - OC_2H_5$) und bei $m/e = 231$, bei dem aus dem Molekülion die gesamte "Carbonat-Seitenkette" abgespalten ist. Das Fragmentierungsschema ist in Abb. 22 wiedergegeben.

Das zweite, unpolarere Acetylierungsprodukt ist nach dem Massenspektrum ein Anhydrozucker. Das IR-Spektrum zeigt keine O-H-Banden und außer der Ester-Bande bei 1740 cm^{-1} keine C=O-Valenzbande. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Signale der glycosidischen Ethylgruppe zu erkennen (1.22 ppm, t (3 H), $J = 7\text{ Hz}$; 3.6 ppm, m (2 H)). Es handelt sich bei der Verbindung also um ein Ethylfuranosid. Die Signale zweier Acetatgruppen liegen bei 2.06 und 2.10 ppm. Die anderen Signale konnten nicht zugeordnet werden.

Die Peaks bei $m/e = 171$ und 129 im Massenspektrum (Abb. 23) entsprechen Fragmentionen, die noch den intakten Furanosering enthalten. Für den Anhydrozucker kommen somit die beiden folgenden Strukturen in Frage (Abb. 24)



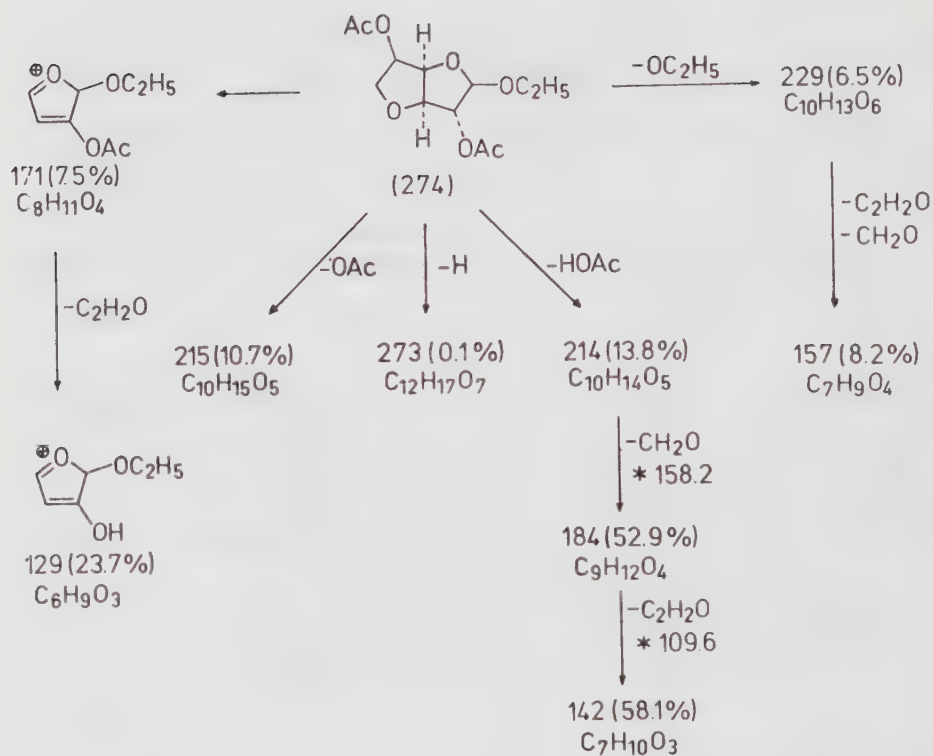
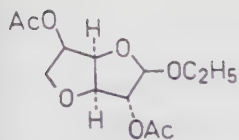
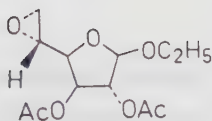


Abb. 23



A



B

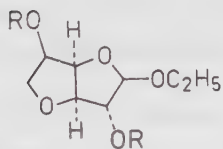


Abb. 24

R =

35: H

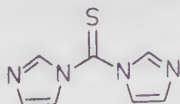
37: Ac

39: TMS

Die Struktur B konnte ausgeschlossen werden, da im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwischen 2 und 3 ppm die Signale von drei Protonen am Epoxid-Ring liegen müßten. Da dies nicht der Fall ist, muß Struktur A vorliegen.

Die Strukturen der Acetylierungsprodukte zeigen, daß bei der Umsetzung von 32 mit Chlorameisensäurebenzylester und Triethylamin das gewünschte Carbonat 34 und der Anhydrozucker 35 entstanden waren.

Als nächste Verbindung sollte das 5,6-Thiocarbonyl-Derivat von 32 dargestellt werden, also ein cyclisches Thionocarbonat. Thionocarbonate werden nach Staab und Walther ³⁷⁾ durch Reaktion der Alkohole mit N,N'-Thiocarbonyl-di-imidazol (38) dargestellt; bei 1,2-Diolen entstehen dabei bevorzugt die cyclischen Thionocarbonate. ^{38),40)}



38

32 wurde in Pyridin mit 38 umgesetzt. Dabei entstand jedoch nicht das erwartete Produkt, sondern Ethyl-3,6-anhydro- β -D-glucofuranosid (35), das bei der gaschromatographischen Analyse der Komponente mit längerer Retentionszeit im Gemisch der Umsetzungsprodukte von 32 mit Chlorameisensäurebenzylester und Triethylamin entsprach.

Das IR-Spektrum von 35 liefert eine intensive OH-Bande bei 3300 cm^{-1} . Eine C=O-Bande fehlt.

Das in diesem Fall weitgehend interpretierbare ^1H -NMR-Spektrum von 35 bestätigt die bereits oben vorgeschlagene Struktur. (Tab. 6)

H-1	5.10 ppm (s, 1H)
H-2	3.85 ppm (s, 1H)
H-3	4.37 ppm (d, 1H, $J_{3,4} = 5.3\text{ Hz}$)
H-4	4.86 ppm (dd, 1H, $J_{4,5} = 5.7\text{ Hz}$)
H-5, H-6', H-6''	3.5 - 4.3 ppm
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$	1.27 ppm (t, 3H, $J = 7.0\text{ Hz}$)
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$	$\sim 3.6\text{ ppm}$ (m)

Tab. 6

Das Massenspektrum des Trimethylsilyl-Derivates 39 steht mit dem Strukturvorschlag ebenfalls im Einklang. (Siehe Experimenteller Teil)

Das Thionocarbonat 40, das auf die oben beschriebene Weise nicht erhalten wurde, konnte durch Umsetzung von 32 mit N,N'-Thiocarbonyl-di-imidazol in Butanon als Lösungsmittel dargestellt werden ⁴⁰⁾. Die Ausbeute lag bei 54 %. Allerdings war das säulenchromatographisch gereinigte Produkt noch nicht ganz frei von Verunreinigungen, wie eine GC-Analyse zeigte.

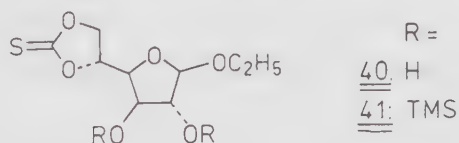


Abb. 25

Für die Massenspektrometrie wurde daher das TMS-Derivat 41 dargestellt und über GC/MS-Kopplung gemessen. Das Massenspektrum lieferte das erwartete M^+ -Ion bei $m/e = 394$. (Siehe Experimenteller Teil)

Über die Bildung eines 3,6-Anhydro-glucufuranose-Derivates aus einer Zwischenstufe, in der die Glucose in 5,6-Stellung mit einem Abkömmling der Kohlensäure verestert ist, berichten Klemer et al. ³⁹⁾. Sie setzten 1,2-O-Isopropyliden-3-O-methyl- α -D-glucufuranose (42) mit N-Dichlormethylen-N,N-dimethylammoniumchlorid (Phosgenimoniumchlorid) (43) in Methylenchlorid um und erhielten in einer Eintopfreaktion 3,6-Anhydro-5-(N,N-dimethylcarbamoyl)-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose (44), aus der in 72 % Gesamtausbeute 3,6-Anhydro-1,2-isopropyliden- α -D-glucufuranose (45) gewonnen werden konnte. (Abb. 26)

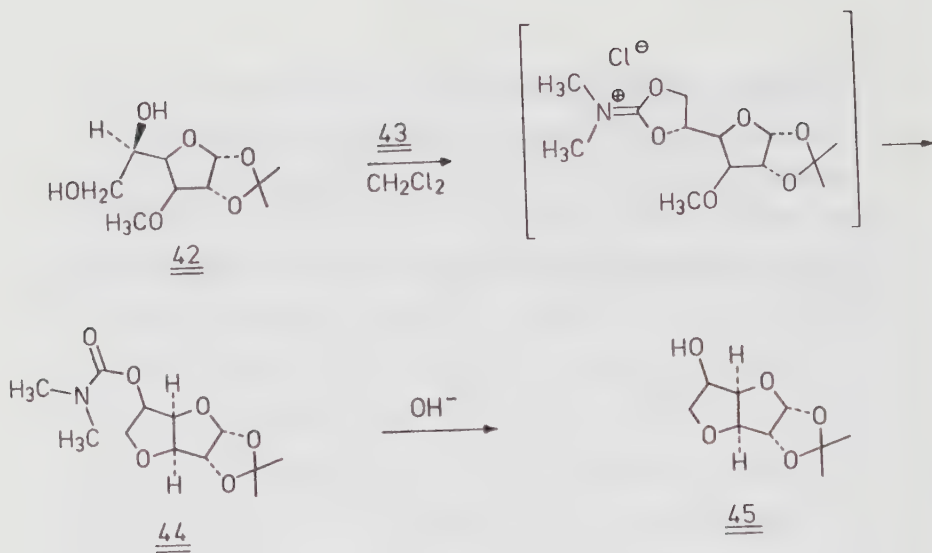


Abb. 26

Ob 35 aus dem Thionocarbonat A ($\hat{=}$ 40) oder aus einer Zwischenstufe des Typs B entsteht, blieb ungeklärt.

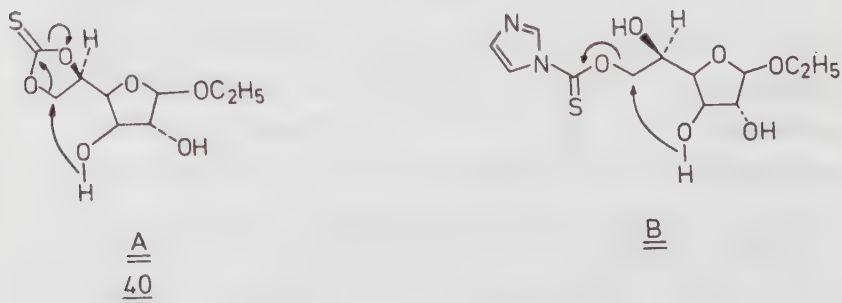


Abb. 27

5.2 Derivate des Propan-1,2-diol

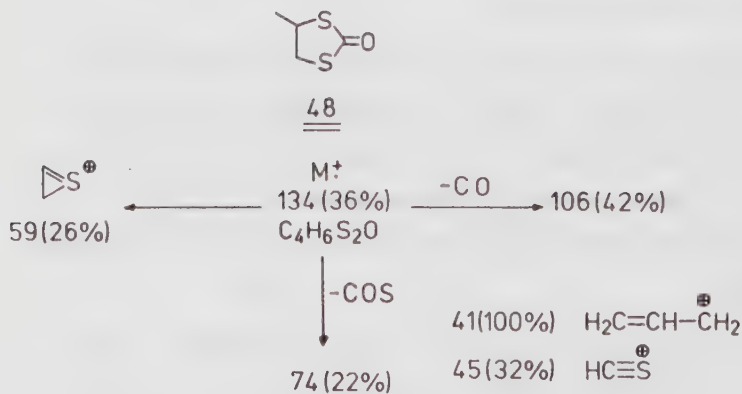
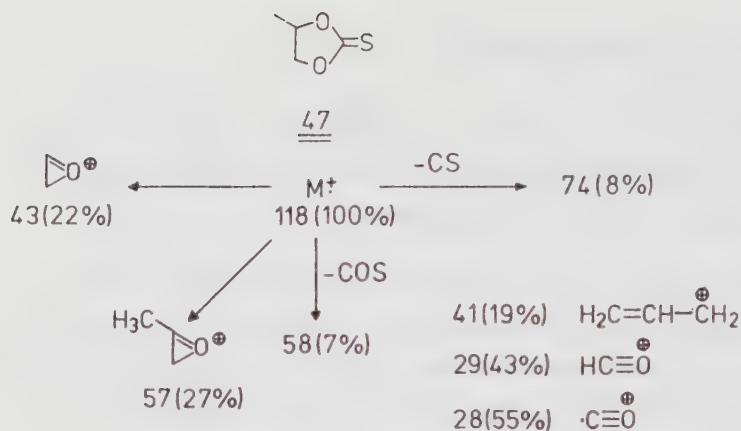
Da die Darstellung des Thionocarbonats von 32 mit Schwierigkeiten verbunden war, wurde die Reaktion mit Propan-1,2-diol als Modellsubstanz durchgeführt.

Propan-1,2-diol (46) wurde mit N,N'-Thiocarbonyl-di-imidazol umgesetzt. Auch hier entstanden unterschiedliche Produkte, je nach dem, welches Lösungsmittel verwandt wurde. In Butanon entstand das erwartete Thionocarbonat (47), während in Pyridin das cyclische Dithiocarbonat (48) entstand.

Den Massenspektren von 47 und 48 können einander entsprechende Fragmentierungsschemata zugeordnet werden, die in Abb. 28 wiedergegeben sind.

Das ^1H -NMR-Spektrum von 48 konnte leicht zugeordnet werden. Die Werte für H-1' und H-1'' wurden berechnet. Dagegen ist das Spektrum des Thionocarbonats recht kompliziert. Die Verdopplung aller Linien könnte darauf beruhen, daß 47 bei der Meßtemperatur in zwei relativ stabilen Konformationen vorliegt.

Über den Mechanismus, nach dem das Dithiocarbonat entsteht, läßt sich nichts sagen. Auch die Frage, ob ein Dithiocarbonat als Zwischenstufe bei der Umsetzung von 32 mit N,N'-Thiocarbonyl-di-imidazol in Pyridin zum Anhydrozucker 35 eine Rolle spielt, bleibt offen.



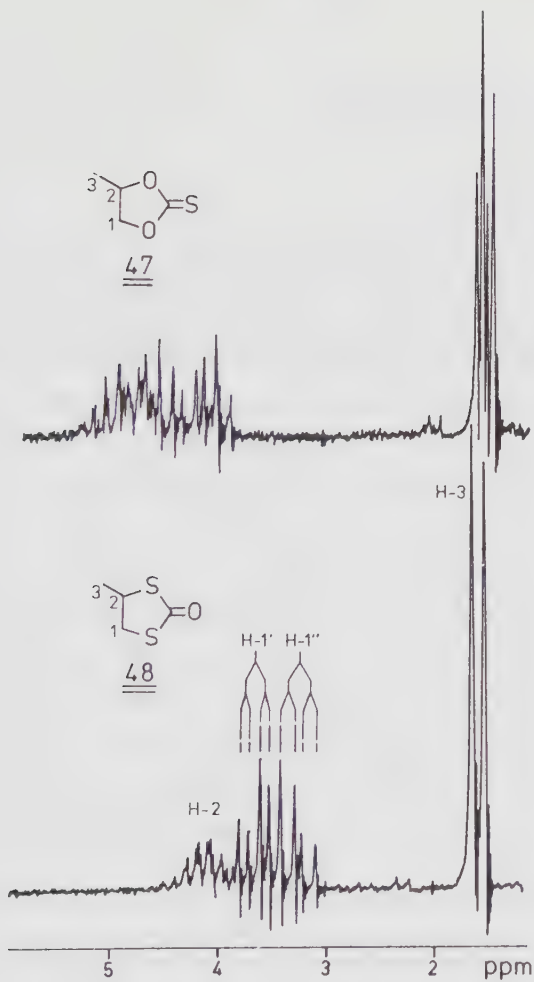


Abb. 29

6 Untersuchungen an Terrein (20)

6.1 ^1H -NMR-Untersuchungen

In meiner Diplomarbeit ³²⁾ hatte ich nachgewiesen, daß das Artefakt Z_1 (4), das bei der Moenomycin-Hydrolyse entsteht, als Racemat vorliegt. Der Nachweis erfolgte dadurch, daß Z_1 -Diacetat (49) unter Zusatz von optisch aktivem Verschiebungsreagens $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ ^{+) ^1H -NMR-spektroskopisch vermessen wurde ⁴¹⁾}. Dabei spaltete das Signal der beiden Acetylgruppen zunächst in zwei Singulettts auf. Bei weiterer Zugabe des Verschiebungsreagens' spalteten beide Singulettts noch einmal zu insgesamt vier Singulettts gleicher Intensität auf. Diese zweite Aufspaltung beruht darauf, daß die beiden Enantiomeren und das chirale Verschiebungsreagens mit zwei diastereomeren Komplexen im Gleichgewicht sind. Die Protonen der Acetylgruppen dieser beiden Diastereomere haben deutlich unterschiedliche chemische Verschiebungen im NMR-Spektrum.

Der gleiche Versuch wurde auch mit einer Probe Terrein-Diacetat (50) gemacht. Terrein (20) ⁺⁺⁾ ähnelt in seiner Struktur dem Z_1 , liegt aber im Gegensatz zu diesem als reines

+) $\text{Tris-[3-(trifluormethylhydroxymethylen)-D-camphorato]Eu(III)}$

++) Für die großzügige Überlassung einer Probe Terrein danke ich Sir Derek Barton.

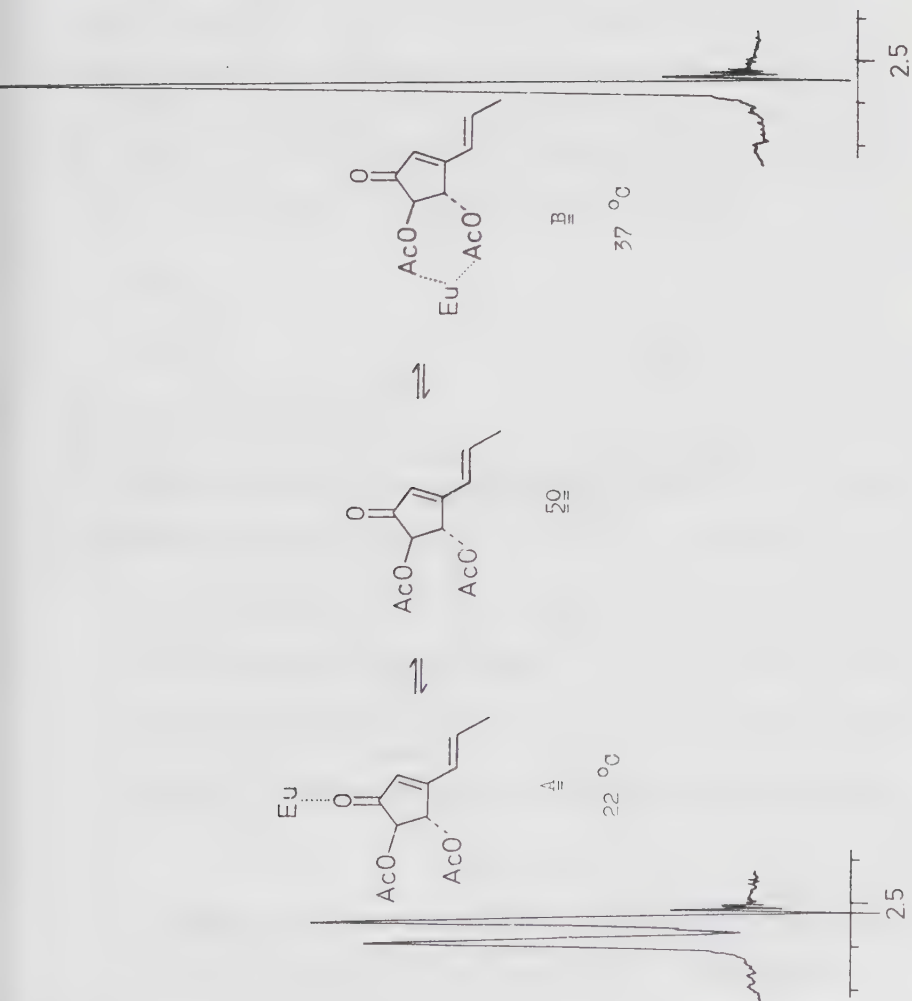


Abb. 30

Enantiomeres vor. Bei Zugabe des $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ zum Terrein-Diacetat spaltete das Acetyl-Signal, wie zu erwarten, nur einmal auf. Die Aufspaltung des Signals ist aber temperaturabhängig. Bei Raumtemperatur (22°C) sind zwei Signale zu beobachten; bei der Temperatur im Probenkopf (37°C) fallen die Signale zusammen. Bei langsamer Temperaturerhöhung rücken die Signale zusammen, ohne daß eine Verbreiterung eintritt. Man mißt hier also offensichtlich temperaturabhängige Gleichgewichte. Die Aufspaltungsmuster wären mit der Bildung von A bei tieferer und B bei höherer Temperatur vereinbar. (Abb. 30)

6.2 CD-Untersuchungen

Terrein eignet sich als cyclisches 1,2-Diol zur CD-spektrometrischen Bestimmung der Absolutkonfiguration unter Zusatz von $\text{Pr}(\text{dpm})_3$ ^{+) 42)}. Die 1/1-Lösung von Diol und Reagens zeigt im CD-Spektrum einen induzierten Cotton-Effekt mit zwei Extrema von entgegengesetztem Vorzeichen und ähnlicher Größe bei etwa 300 nm. Das längerwellige Extremum ist positiv für cyclische 1,2-Diole mit positiver Chiralität (positivem Torsionswinkel der OH-Gruppen) und umgekehrt. Die Größe des Cotton-Effektes ändert sich mit der Konzentration, Zeit und

+) Tris-dipivalomethanato-Pr(III) oder Tris-(tetramethylheptandionato)-Pr(III)

Temperatur, was darauf hinweist, daß der beobachtete CD durch die Bildung eines instabilen, zweizähligen Adduktes zwischen Diol und Pr(dpm)_3 bedingt ist.

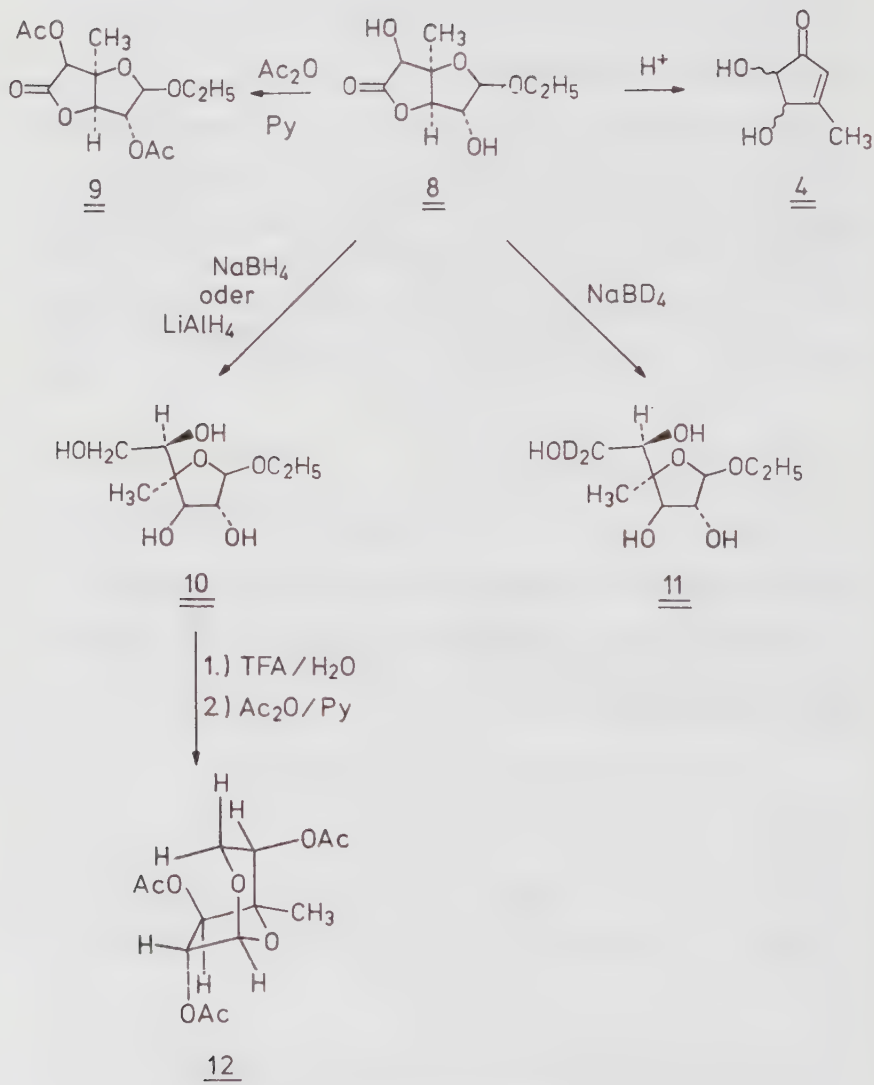
Für die Messung mit Terrein wurden 3 mg des Substrates in 100 ml Chloroform gelöst und zunächst ohne Pr(dpm)_3 vermessen; dann wurde eine äquimolare Menge Reagens zugegeben. Sofort anschließend wurde auch diese Probe gemessen. Die Differenz beider CD-Kurven sollte den induzierten Cotton-Effekt zeigen. Die beiden Extrema hatten folgende Werte:

λ_{max} : 343 nm $\Delta\epsilon$: + 3.6

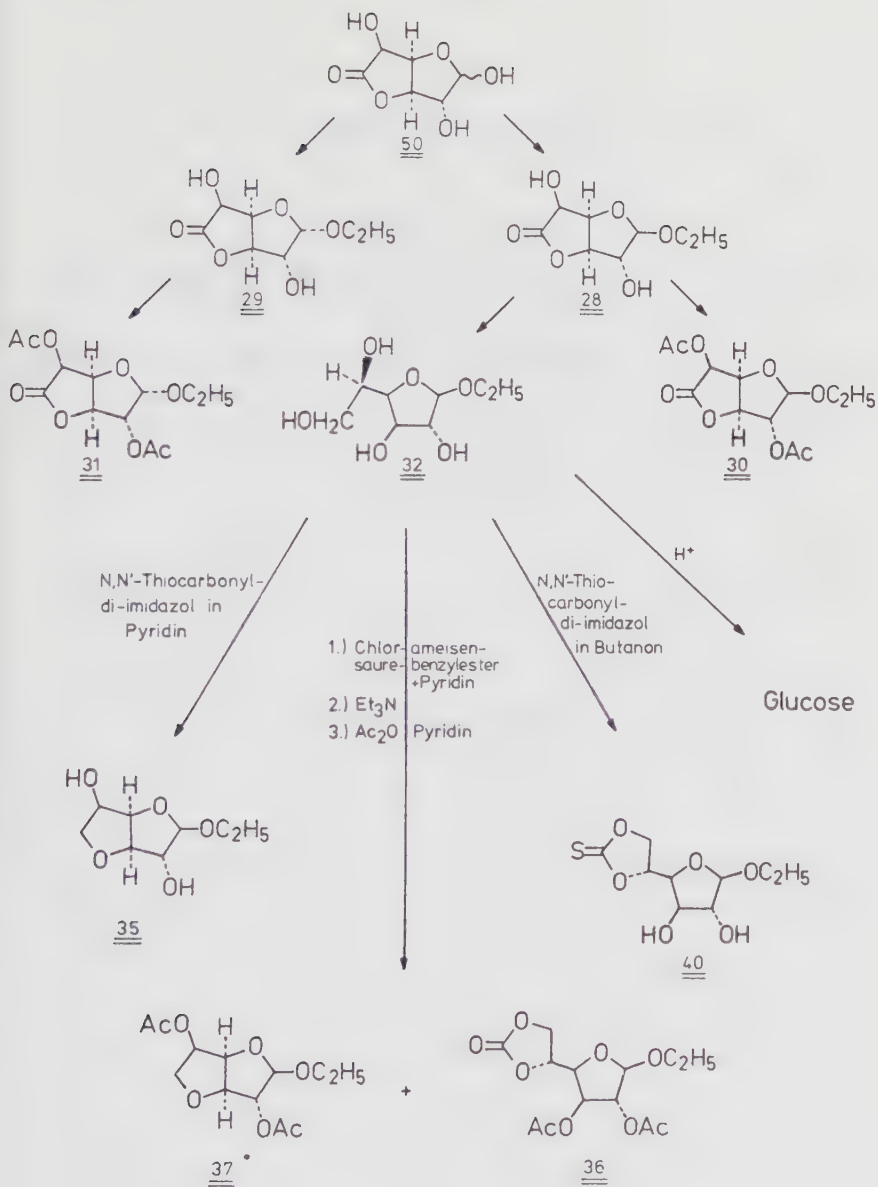
λ_{max} : 278 nm $\Delta\epsilon$: - 3.6

Das längerwellige Extremum ist positiv. Daraus folgt, daß der Torsionswinkel der OH-Gruppen im Terrein positiv sein muß. Dies stimmt überein mit der Absolutkonfiguration des Terrein, wie sie von Barton und Miller ²⁹⁾ durch Abbau zur L-Weinsäure bestimmt worden ist.

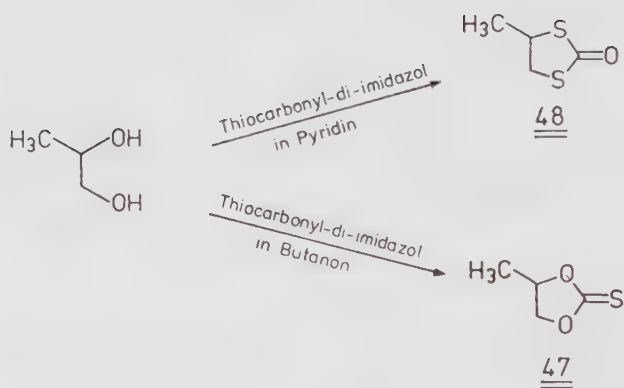
7 Formelschemata



FORMELSCHEMA I



FORMELSHEMA II



FORMELSCHEMA III

D Experimenteller Teil

Frau I. Mütter war mir bei der Isolierung von VZ_1 behilflich.

Herr K. Hobert führte die GC-Messungen durch.

Die 1H -NMR-Spektren am 90-MHz-Gerät nahm Frau L. Hermsdorf auf.

Die Aufnahme der Massenspektren besorgten Herr Dr. D. Müller, sowie Herr. Dr. H.-W. Fehlhaber von der Firma Hoechst.

Die CD-Spektren wurden von Herrn U. Wagner aufgenommen.

Allen möchte ich an dieser Stelle für ihre freundliche Unterstützung herzlich danken.

Verwendete Geräte, Methoden und Materialien

Für die Schmelzpunktbestimmung wurde ein Mikroskopheiztisch nach Kofler (Fa. Reichert, Austria) benutzt.

Die IR-Spektren wurden mit einem IR-Spektrophotometer IR 400 der Fa. Shimadzu oder mit einem Spektrophotometer der Fa. Perkin-Elmer, Modell 257, aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Chloroform.

Die Aufnahmen der ^1H -NMR-Spektren erfolgten mit folgenden Geräten:

- NV-14 der Fa. Varian (60 MHz)
- T-60 der Fa. Varian (60 MHz)
- WH 90 der Fa. Bruker (90 MHz)

Wenn nicht anders angegeben, diente als Lösungsmittel Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als internem Standard. Die angegebenen Werte in ppm beziehen sich auf die δ -Skala.

Für die Massenspektren wurden die Geräte CH-5 und 731 der Fa. Varian MAT benutzt. Elektronenenergie: 70 eV.

Die CD-Messungen wurden mit einem Dichrograph III der Fa. Jobin-Yvon durchgeführt. Die Messungen der Lactone erfolgten in Ethanol, die Aufnahmen mit $\text{Pr}(\text{dpm})_3$ in alkoholfreiem Chloroform.

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie (DC) wurden

9 x 16 cm² große Glasplatten verwendet, die mit 1.5 g Kieselgel G nach Stahl (Fa. Merck, Darmstadt) beschichtet waren.

Folgende Ansprühreagentien wurden verwendet:

Sprühreagens I: 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) für reduzierende Zucker ⁴³).

Sprühreagens II: Molybdatophosphorsäure-Cer(IV)-sulfat-Reagens. (Lösung von 25 g Molybdatophosphorsäure und 10 g Cer(IV)-sulfat in einer Mischung aus 940 ml Wasser und 60 ml konz. Schwefelsäure)

Bei der präparativen Schichtchromatographie (PSC) wurden 20 x 20 cm² große Glasplatten benutzt, die mit 10 g Kieselgel PF₂₅₄ + 366 (Fa. Merck, Darmstadt) beschichtet waren.

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 0.063 - 0.1 mm (Fa. Woelm, Eschwege) verwendet. Die Substanzen wurden aus ihrer Lösung auf die zehnfache Menge Kieselgel aufgezogen. Bei der Druck-Chromatographie wurden "Lobar"-Fertigsäulen der Fa. Merck, Darmstadt benutzt.

Die Gaschromatographie (GC) wurde an einem Gerät PYE 104 der Fa. Philips durchgeführt. Die Trennungen erfolgten über eine OV-17-Säule mit Temperaturgradient.

Die TMS-Derivate wurden wie folgt dargestellt: Die Substanz wurde in einer "Bioflasche" mit einem Gemisch aus Pyridin/Bis-(trimethylsilyl-)acetamid/Chlortrimethylsilan (1/1/0.6) bei 60 °C gerührt.

Isolierung von VZ_1 (5) und Z_2 (6) (Vorschrift 1)

3.2 g Moenomycin wurden in 100 ml 0.1 N Salzsäure gelöst, mit etwa 30 g Kationenaustauscher Dowex 50 (H^+ -Form) versetzt und 5 h zum leichten Sieden erhitzt. Es wurde abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Ethanol ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden unter Zusatz von Benzol/Ethanol eingedampft.

Die Trennung erfolgte über 180 g Kieselgel mittels Gradientenelution: 1750 ml Petrolether/Essigester = 1/1

750 ml " / " = 1/2

750 ml " / " = 1/3

750 ml Essigester

Neben verschiedenen Mischfraktionen wurden Fraktionen erhalten, die chromatographisch reines VZ_1 beziehungsweise Z_2 enthielten.

Ausbeute an reinen Fraktionen: 36.5 mg VZ_1

38.5 mg Z_2

Die Produkte wurden dünnschichtchromatographisch identifiziert. Laufmittel: Chloroform/Essigester = 1/3, zweifach entwickelt.

VZ_1 : R_F = 0.59 Anfärbung mit Sprühreagens I und II

Z_2 : R_F = 0.44 Anfärbung mit Sprühreagens I

Isolierung von VZ₁(5) (Vorschrift 2)

3.3 g Moenomycin wurden in 50 ml 0.1 N Salzsäure gelöst, mit etwa 30 g Kationenaustauscher Dowex 50 (H⁺-Form) versetzt und 4 h 30 min zum leichten Sieden erhitzt. Es wurde abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Ethanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit Natronlauge neutralisiert, eingedampft und anschließend wieder mit 100 ml Ethanol aufgenommen. Die Suspension wurde mit 10 g trockenem Dowex 50 (H⁺) versetzt und 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Hierbei löste sich der Rückstand vollständig. Dann wurde wieder filtriert, mit Ethanol ausgewaschen und eingedampft. Die Trennung erfolgte wie in Vorschrift 1.

Ausbeute an VZ₁: 46.0 mg

Ethyl-4-C-methyl-β-D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (5) (VZ₁)

IR:

3480 cm ⁻¹	O-H
1800, 1740 cm ⁻¹	C=O (γ-Lacton)

¹H-NMR (Pyridin-d₅):

5.55 ppm (s, 1H)	H-1
4.90 ppm (s, 1H)	H-2, H-3 und H-5
4.78 ppm (s, 1H)	
4.72 ppm (s, 1H)	
3.78 ppm (m, 2H)	-O-CH ₂ -CH ₃
1.89 ppm (s, 3H)	-C-CH ₃
1.12 ppm (t, 3H, J = 7 Hz)	-O-CH ₂ -CH ₃

$C_9H_{14}O_6$ (218.2)

Ethyl- α -D-galactofuranosiduronsäureethylester (6) (Z₂)

IR:

kein O-H

1745 cm^{-1}

C=O (Ester)

$C_{10}H_{18}O_7$ (250.2)

Darstellung von Ethyl-2,3,5-tri-O-acetyl- α -D-galactofuranosiduronsäureethylester (7) (Z₂-Triacetat)

10 mg 6 wurden in 1.5 ml trockenem Pyridin und 1.5 ml Essigsäureanhydrid gelöst und mit 0.1 mg 4-Dimethylaminopyridin ⁴³⁾ versetzt. Das Gemisch wurde 24 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Dann wurde eingedampft und über PSC getrennt (Laufmittel: Petrolether/Essigester = 2/1, dreimal entwickelt).

Ausbeute: 10 mg (66 %)

¹H-NMR:

5.43 ppm (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz)

H-1

5.30 - 5.05 ppm

H-2, H-3 und H-5

4.69 ppm (br. s, 1H)

H-4

~ 4.3 ppm (m, 2H)

-CO₂-CH₂-CH₃

~ 3.65 ppm (m, 2H)

-O-CH₂-C-H₃

2.23 ppm (s, 3H)	1 Acetat
2.11 ppm (s, 6H)	2 Acetate
~ 1.3 ppm (t, 3H, J = 7 Hz)	-CO ₂ -CH ₂ -CH ₃
~ 1.3 ppm (t, 3H, J = 7 Hz)	-O-CH ₂ -CH ₃

MS:

siehe Abb. 5

C₁₆H₂₄O₁₀ (376.4) Molmasse 376 (MS)

Darstellung von Ethyl-2,5-di-O-acetyl-4-C-methyl-β-D-glucosiduronon-6,3-lacton (9) (VZ₁-Diacetat)

9 mg 5 wurden in 1.5 ml trockenem Pyridin und 1.5 ml Essigsäureanhydrid gelöst, mit 0.2 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und 24 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und über PSC getrennt (Laufmittel: Petrolether/Essigester = 2/1, dreimal entwickelt). Das Produkt war auf der PSC-Platte (Kieselgel mit Fluoreszenz-Indikator) im UV-Licht nicht zu erkennen. Daher wurde ein schmaler senkrechter Streifen der Platte mit Sprühreagens I oder II behandelt.

Ausbeute: 10 mg (80 %)

IR:

	kein O-H
1810 cm ⁻¹	C=O (γ-Lacton)
1750 cm ⁻¹	C=O (Acetate)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

In der rechten Spalte sind die $\Delta\delta$ -Werte nach Zugabe einer äquimolaren Menge Eu(fod)_3 angegeben.

5.42 ppm (s, 1H)	H-2	(+6.8)
5.19 ppm (s, 1H)	H-5	(+6.0)
5.14 ppm (s, 1H)	H-1	(+3.4)
4.60 ppm (s, 1H)	H-3	(+3.1)
3.70 ppm (m, 2H)	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	(+2.5)
2.25 ppm (s, 3H)	Acetat	(+4.0)
2.13 ppm (s, 3H)	Acetat	(+3.5)
1.63 ppm (s, 3H)	$-\overset{ }{\text{C}}-\text{CH}_3$	(+2.2)
1.19 ppm (t, 3H, J = 7 Hz)	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6)

5.13 ppm (s, 1H)	H-2	
5.09 ppm (s, 1H)	H-5	
4.93 ppm (s, 1H)	H-1	
4.02 ppm (s, 1H)	H-3	
3.43 ppm (m, 2H)	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	
1.71 ppm (s, 3H)	Acetat	
1.55 ppm (s, 3H)	Acetat	
1.27 ppm (s, 3H)	$-\overset{ }{\text{C}}-\text{CH}_3$	
1.07 ppm (t, 3H, J = 7 Hz)	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	

MS:

siehe Abb. 8

Hochauflösung:

m/e 260 ($C_{11}H_{16}O_7$)	Ber. 260.0896	Gef. 260.0897
143 ($C_7H_{11}O_3$)	143.0708	143.0707

$C_{13}H_{18}O_8$ (302.3) Molmasse 302 (MS)

Darstellung von Ethyl-4-C-methyl- β -D-glucufuranosid (10)
(Methode A) ^{45), 46)}

57.5 mg vorgereinigtes VZ₁ wurden in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 470 mg Lithiumaluminiumhydrid (zwölfacher Überschuß) versetzt. Dann wurde unter Rühren, Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß 10 h zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wurde vorsichtig mit Essigester und anschließend mit gesättigter wäbr. Ammoniumsulfat-Lösung versetzt. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert und mehrmals mit Ethanol gewaschen. Dann wurde eingedampft.

Das Produkt wurde über 50 g Kieselgel getrennt (Laufmittel: Essigester). Dabei wurde als größte Fraktion Butan-1,4-diol isoliert. Auch die Fraktionen, die 10 enthielten, waren damit verunreinigt. Das Butandiol wurde durch leichtes Erwärmen im Hochvakuum entfernt.

Ausbeute: 6.3 mg (11 %)

Ein Blindversuch zeigte, daß Butandiol unter den vorstehenden Bedingungen aus dem Tetrahydrofuran entsteht.

Darstellung von Ethyl-4-C-methyl- β -D-glucofuranosid (10)
(Methode B) 47), 48)

38 mg VZ_1 wurden in einem Gemisch aus 3 ml Wasser und 3 ml Ethanol gelöst und mit 25 mg Natriumborhydrid versetzt. Dann wurde einen Tag bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde mit Kationenaustauscher Dowex 50 (H^+ -Form) neutralisiert und abfiltriert. Der Ionenaustauscher wurde mehrmals mit Methanol ausgewaschen. Das Filtrat wurde unter Zugabe von Methanol eingedampft.

Das Produkt wurde über 80 g Kieselgel getrennt (Laufmittel: Essigester/Aceton = 3/1).

Ausbeute: 14 mg (36 %) ⁺⁾

Daneben wurden 4 mg Ausgangssubstanz zurückgewonnen.

1H -NMR (Pyridin- d_5)

5.23 ppm (d, 1H, $J_{1,2} = 2.7$ Hz) H-1

4.71 ppm (dd, 1H, $J_{2,3} = 4.9$ Hz) H-2

4.63 ppm (dd, 1H, $J_{5,6} = 7.4$ Hz, H-5

$J_{5,6''} = 3.3$ Hz)

⁺⁾ Ein Grund für die geringe Ausbeute ist wahrscheinlich die Tatsache, daß der pH-Wert nicht kontrolliert wurde und Öffnung des Lactonringes durch alkalische Hydrolyse stattfand.⁴⁹⁾
Die entstandene Säure läßt sich mit $NaBH_4$ nicht reduzieren.

4.39 ppm (d, 1H)	H-3
4.24 ppm (dd, 1H, $J_{6',6''}$)	H-6'
4.15 ppm (dd, 1H)	H-6''
3.63 ppm (m, 2H)	-O-CH ₂ -CH ₃
1.63 ppm (s, 3H)	-C -CH ₃
1.09 ppm (t, 3H, $J = 7$ Hz)	-O-CH ₂ -CH ₃

C₉H₁₈O₆ (222.2)

Darstellung von Ethyl-4-C-methyl-β-D-[6-²H₂]-glucofuranose (12)

Die Reduktion wurde mit Natriumbordeuterid nach der vorstehenden Methode durchgeführt.

¹H-NMR (Pyridin-d₅):

5.23 ppm (d, 1H, $J_{1,2} = 2.8$ Hz)	H-1
4.71 ppm (dd, 1H, $J_{2,3} = 5.0$ Hz)	H-2
4.62 ppm (s, 1H)	H-5
4.39 ppm (d, 1H)	H-3
3.63 ppm (m, 2H)	-O-CH ₂ -CH ₃
1.63 ppm (s, 3H)	-C -CH ₃
1.09 ppm (t, 3H, $J = 7$ Hz)	-O-CH ₂ -CH ₃

C₉H₁₆D₂O₆ (224.3)

Darstellung von 2,3,5-Tri-O-acetyl-4-C-methyl-1,6-anhydro-
β-D-glucofuranose (12)

200 mg VZ₁ (ungereinigtes Produkt) wurden mit Lithium-aluminiumhydrid reduziert (Methode A). Das Produkt wurde in 10 ml Trifluoressigsäure und 1 ml Wasser gelöst und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde das Gemisch noch 4 h bei 60 °C gerührt und eingedampft.

Das Produkt wurde unter den üblichen Bedingungen in Pyridin /Essigsäureanhydrid unter Zusatz von 4-Dimethylaminopyridin acetyliert. Nach Trennung über 80 g Kieselgel (Gradientenelution, Laufmittel: Petrolether/Essigester = 10/1 bis 1/1) wurden 27.3 mg 12 isoliert. Ein Versuch, das Produkt nachzuacetylieren gelang nicht.

Ausbeute: 27.3 mg (9 %)

¹H-NMR (CDCl₃)

In der rechten Spalte sind die Δδ-Werte nach Zugabe einer äquimolaren Menge Eu(fod)₃ angegeben.

5.34 ppm (dd, 1H, J _{2,3} = 2.4 Hz)	H-2	(+3.5)
5.16 ppm (d, 1H, J _{1,2} = 1.0 Hz)	H-1	(+3.1)
5.06 ppm (d, 1H)	H-3	(+3.3)
4.71 ppm (dd, 1H, J _{5,6'} = 2.5 Hz, J _{5,6''} = 1.0 Hz)	H-5	(+3.7)
4.25 ppm (dd, 1H, J _{6,6'} = 14 Hz)	H-6'	(+2.2)

3.96 ppm (dd, 1H)	H-6''	(+2.4)
2.17 ppm (s, 3H)	Acetat	(+2.2)
2.14 ppm (s, 3H)	Acetat	(+1.0)
2.10 ppm (s, 3H)	Acetat	(+1.8)
1.36 ppm (s, 3H)	$\begin{array}{c} \text{---}\overset{ }{\underset{ }{\text{C}}}\text{---CH}_3 \end{array}$	(+1.6)

¹H-NMR (Benzol-d₆)

5.33 ppm (d, 1H, J _{2,3} = 2.4 Hz)	H-2	
5.12 ppm (br. s, 1H, J _{1,2} < 1 Hz)	H-1	
5.10 ppm (d, 1H)	H-3	
4.67 ppm (dd, 1H, J _{5,6'} = 2.79 Hz, J _{5,6''} = 1.21 Hz)	H-5	berechnet
4.05 ppm (dd, 1H, J _{6',6''} = 13.6 Hz)	H-6'	berechnet
3.85 ppm (dd, 1H)	H-6''	berechnet
1.75 ppm (s, 3H)	Acetat	
1.66 ppm (s, 1H)	Acetat	
1.62 ppm (s, 1H)	Acetat	
1.25 ppm (s, 1H)	$\begin{array}{c} \text{---}\overset{ }{\underset{ }{\text{C}}}\text{---CH}_3 \end{array}$	

MS:

siehe Abb. 15

C₉H₁₈O₆ (302.3) m/e = 259 (M⁺ - •Ac)

Hydrolyse von D-Chinovosamin (24)

4 mg D-Chinovosamin (24) wurden in 20 ml 2 N Salzsäure gelöst und 24 h zum leichten Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung ließ sich dünnschichtchromatographisch kein Z_1 nachweisen. Auch im UV-Spektrum fehlte die charakteristische Bande bei 225 nm.

Hydrolyse von 3

8 mg 3 wurden in 20 ml 2 N Salzsäure zum leichten Sieden erhitzt. Im Verlauf der Reaktion wurden Proben entnommen und UV-spektroskopisch untersucht. In den Bereichen um 223 und 280 nm zeigte sich stärker werdende Absorption. Nach 44 h wurde die Reaktion abgebrochen und die Reaktion abgebrochen und die Lösung dünnschichtchromatographisch auf Z_1 untersucht. Es ließ sich jedoch auch beim Auftragen in starker Konzentration kein Z_1 nachweisen.

Hydrolyse von L-Rhamnose (27)

185 mg L-Rhamnose wurden in 25 ml 2 N Salzsäure zum leichten Sieden erhitzt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand mit Methanol aufgenommen. Dünnschichtchromatographisch war kein Z_1 nachzuweisen.

Hydrolyse von VZ_1

7.5 mg VZ_1 wurden in 20 ml 2 N Salzsäure gelöst und zum leichten Sieden erhitzt. Nach 24 h wurde die Probe eingedampft. Der Rückstand wurde mit 2 ml Methanol aufgenommen. Dann wurde ein vergleichendes Dünnschichtchromatoramm mit einer authentischen Probe Z_1 gemacht (Laufmittel: Essigester/Isopropanol = 8/1, Sprühreagens I und II).



hl = hydrolysierte Verbindung

Abb. 31

Hydrolyse von Moenomycin unter Ausschluß von Ethanol

3 g Moenomycin wurden in 150 ml 0.1 N Salzsäure mit Dowex 50 (H^+) 4 h 30 min hydrolysiert. Es wurde abfiltriert, mit Aceton ausgewaschen und unter Zugabe von Aceton eingedampft. Dann wurde über 180 g Kieselgel getrennt. Die Eluate enthielten kein VZ_1 .

Darstellung von Ethyl- α -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (29) und Ethyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (28) ³⁴⁾

3.0 g D-Glucurono-6,3-lacton (50) wurden mit 1.5 g Kationenaustauscher Dowex 50 (H^+ -Form), das vorher mit Ethanol

gewaschen worden war, sowie mit 30 ml Ethanol versetzt. Unter Rühren und Rückfluß wurde 6 h zum Sieden erhitzt. Dann wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, ausgewaschen und eingedampft.

Eine Vortrennung erfolgte über 150 g Kieselgel (Laufmittel: Essigester). Eine weitere Trennung über eine "Lobarsäule" lieferte zwei Hauptprodukte im Verhältnis 12/88:

- unpolareres Produkt, farblose Nadeln: 29

- polareres Produkt, nicht kristallin: 28

Gesamtausbeute: 2.78 g (80 %)

Ausbeute an 29: 0.33 g (9.6 %)

Ausbeute an 28: 2.45 g (70.4 %)

Ethyl-β-D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (28)

IR:

3550 cm ⁻¹	O-H
1800 cm ⁻¹	C=O (γ-Lacton)

¹H-NMR (Pyridin-d₅):

5.32 ppm (s, 1H, J _{1,2} < 1 Hz)	H-1
5.13 ppm (dd, 1H, J _{4,5} = 4.5 Hz)	H-4
4.97 ppm (d, 1H, J _{3,4} = 6.3 Hz)	H-3
4.67 ppm (d, 1H)	H-5
4.60 ppm (s, 1H, J _{2,3} < 1 Hz)	H-2
3.66 ppm (m, 2H)	-O-CH ₂ -CH ₃
1.07 ppm (t, 3H, J = 7 Hz)	-O-CH ₂ -CH ₃

$C_8H_{12}O_6$ (204.2)

Ethyl- α -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (29)

Schmp.

113 °C

IR:

3550 cm^{-1}

O-H

1795, 1735 cm^{-1}

C=O (γ -Lacton)

1H -NMR (Pyridin- d_5):

5.13 ppm (d, 1H, $J_{1,2} = 4.2$ Hz)

H-1

5.0 - 4.7 ppm

H-3, H-4 und H-5

4.41 ppm (d, 1H, $J_{2,3} < 1$ Hz)

H-2

3.57 ppm (m, 2H)

-O- $\underline{CH}_2$ -CH₃

1.03 ppm (t, 3H, $J = 7$ Hz)

-O-CH₂- $\underline{CH}_3$

$C_8H_{12}O_6$ (204.2)

Darstellung von Ethyl-2,5-di-O-acetyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (30)

92.5 mg 28 wurden in 1.5 ml Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid gelöst, mit 0.3 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und 60 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

Anschließend wurde eingedampft und über 50 g Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigester = 1/1).

Ausbeute: 102 mg (78 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5.23 ppm (br. s, 1H, $J_{2,3} < 1$ Hz)	H-2
5.20 ppm (dd, 1H, $J_{4,5} = 7.0$ Hz)	H-4
5.13 ppm (d, 1H)	H-5
5.10 ppm (s, 1H, $J_{1,2} < 1$)	H-1
4.99 ppm (d, 1H, $J_{3,4} = 4.5$ Hz)	H-3
3.61 ppm (m, 2H)	-O-CH ₂ -CH ₃
2.20 ppm (s, 3H)	Acetat
2.09 ppm (s, 3H)	Acetat
1.16 ppm (t, 3H, $J = 7$ Hz)	-O-CH ₂ -CH ₃

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6)

5.12 ppm (s, 1H, $J_{2,3} < 1$ Hz)	H-2
4.91 ppm (s, 1H, $J_{1,2} < 1$ Hz)	H-1
4.83 ppm (d, 1H)	H-5
4.66 ppm (dd, 1H, $J_{4,5} = 7.1$ Hz)	H-4
4.32 ppm (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz)	H-3
3.40 ppm (m, 2H)	-O-CH ₂ -CH ₃
1.70 ppm (s, 3H)	Acetat
1.60 ppm (s, 3H)	Acetat
1.06 ppm (t, 3H, $J = 7$ Hz)	-O-CH ₂ -CH ₃

MS:

siehe Tab. 5

Hochauflösung:

m/e 171 ($C_8H_{11}O_4$)	Ber. 171.0654	Gef. 171.0647
142 ($C_7H_{10}O_3$)	142.0627	142.0609
141 ($C_6H_9O_4$)	141.0186	141.0171
129 ($C_6H_9O_3$)	129.0549	129.0538

$C_{12}H_{16}O_8$ (288.3) Molmasse 288 (MS)

Darstellung von Ethyl-2,5-di-O-acetyl- α -D-glucofuranosiduronon-6,3-lacton (31)

Die Darstellung erfolgte wie die von 30.

MS:

identisch mit dem von 31

$C_{12}H_{16}O_8$ (288.3) Molmasse 288 (MS)

Darstellung von Ethyl- β -D-glucofuranosid (32) (Methode A)

81.7 mg 28 wurden in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 311 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren und Rückfluß 10 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig Essigester zugetropft und anschließend eine gesättigte wäßr. Lösung von Ammoniumsulfat, bis die überstehende Lösung klar wurde. Dann wurde abzentrifugiert und mehrmals mit Ethanol ausgewaschen. Die gesammelten Zentrifugate wurden eingedampft.

Das Produkt wurde über 50 g Kieselgel getrennt. (Laufmittel: Essigester/Aceton = 2/1, bis die Ausgangssubstanz eluiert war, dann Aceton).

Ausbeute: 30.8 mg (37 %)

Darstellung von Ethyl- β -D-glucofuranosid (32) (Methode B)

96 mg 28 wurden in 3 ml Wasser gelöst und mit 60 mg Natriumborhydrid versetzt. Die Mischung wurde 2 d stehengelassen. Dann wurde mit Dowex 50 (H^+) neutralisiert. Nach Abfiltrieren und Auswaschen wurde mehrmals mit Methanol eingedampft.

Der Rückstand wurde über 50 g Kieselgel getrennt (Laufmittel: Essigester/Aceton = 1/1).

Ausbeute: 55.8 mg (57 %)

Daneben wurden 6 mg 28 zurückgewonnen.

1H -NMR (Pyridin- d_5):

5.43 ppm (s, 1H, $J_{1,2} < 1$)

H-1

5.0 - 4.5 ppm

H-2, H-3, H-4 und H-5

4.4 - 4.3 ppm

H-6' und H-6''

3.77 ppm (m, 2H)

-O-CH₂-CH₃

1.18 ppm (t, 3H, $J = 7$ Hz)

-O-CH₂-CH₃

$C_8H_{16}O_6$ (208.2)

Hydrolyse von Ethyl- β -D-glucofuranosid 50)

9.5 mg 32 wurden in 5 ml Trifluoressigsäure und 0.5 ml Wasser gelöst und 3 d bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde bei 50 °C i. Vak. eingedampft und mit wenig Wasser aufgenommen. Ein vergleichendes DC (Laufmittel: Essigester/Methanol = 2/1) zeigte, daß das Produkt identisch mit Glucose war.

Darstellung von Ethyl-2,5-di-O-acetyl-5,6-carbonyl- β -D-glucofuranosid (36) und Ethyl-2,5-di-O-acetyl-3,6-anhydro- β -D-glucofuranosid (37)

180 mg 32 wurden in 1.4 ml Acetonitril und 0.75 ml Pyridin gelöst. Dann wurden langsam 0.5 ml eines Gemisches von Chlorameisensäurebenzylester und Acetonitril (1/1) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch 10 h gerührt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand über 80 g Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Essigester = 1/1) getrennt. Die Hauptfraktion wurde nochmals in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0.1 ml Triethylamin versetzt und 10 h gerührt.

Das Produktgemisch wurde in die Trimethylsilylether übergeführt und gaschromatographisch untersucht. Es enthielt zwei Komponenten (34 und 35).

19 mg dieses Gemisches wurden in 2 ml Pyridin mit 2 ml Essigsäureanhydrid unter Zusatz von 4-Dimethylaminopyridin acetyliert. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und über 50 g Kieselgel getrennt (Laufmittel: Petrolether/Essigester = 3/1)

Ausbeute an 36: 12.2 mg (6 %)

Ausbeute an 37: 12.8 mg (8 %)

Ethyl-2,3-di-O-acetyl-5,6-carbonyl-β-D-glucofuranosid (36)

IR:

kein O-H

1810 cm^{-1}

C=O (Fünfring-Carbonat)

1750 cm^{-1}

C=O (Acetate)

^1H -NMR:

5.30 ppm (dd, 1H, $J_{3,4} = 6.0 \text{ Hz}$)

H-3

5.04 ppm (s, 1H, $J_{1,2} < 0.5 \text{ Hz}$)

H-1

5.00 ppm (d, 1H, $J_{2,3} = 0.8 \text{ Hz}$)

H-2

4.3 - 4.9 ppm

H-4, H-5, H-6' und H-6''

3.62 ppm (m, 2H)

-O-CH₂-CH₃

2.09 ppm (s, 6H)

2 Acetate

1.21 ppm (t, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$)

-O-CH₂-CH₃

MS:

siehe Abb. 22

Hochauflösung:

m/e 273 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_8$)	Ber. 273.0609	Gef. 273.0602
231 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_6$)	231.0868	231.0859
216 ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_6$)	216.0633	216.0633
213 ($\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_6$)	213.0398	213.0406

m/e 185 (C ₈ H ₉ O ₅)	Ber. 185.0449	Gef. 185.0450
171 (C ₈ H ₁₁ O ₄)	171.0657	171.0654
171 (C ₇ H ₇ O ₅)	171.0292	171.0291
143 (C ₆ H ₇ O ₄)	143.0343	143.0347
129 (C ₆ H ₉ O ₃)	129.0551	129.0528

C₁₃H₁₈O₉ (318.3) m/e = 273 (M⁺ - [•]OC₂H₅)

Ethyl-2,5-di-O-acetyl-3,6-anhydro-β-D-glucofuranosid (37)

IR:

	kein O-H
1740 cm ⁻¹	C=O (Acetat)

¹H-NMR:

5.19 ppm (br., 4H)	H-1, H-2, H-3, H-4, H-5
4.51 ppm (br., 1H)	
4.05 ppm (br., 2H)	H-6' und H-6''
3.61 ppm (m, 2H)	-O-CH ₂ -CH ₃
2.10 ppm (s, 3H)	Acetat
2.06 ppm (s, 3H)	Acetat
1.22 ppm (t, 3H, J = 7 Hz)	-O-CH ₂ -CH ₃

MS:

siehe Abb. 23

Hochauflösung:

m/e 273 (C ₁₂ H ₁₇ O ₇)	Ber. 273.0973	Gef. 273.1003
229 (C ₁₀ H ₁₃ O ₆)	229.0711	229.0714
215 (C ₁₀ H ₁₅ O ₅)	215.0919	215.0916
214 (C ₁₀ H ₁₄ O ₅)	214.0841	214.0838
184 (C ₉ H ₁₂ O ₄)	184.0735	184.0732
171 (C ₈ H ₁₁ O ₄)	171.0657	171.0656
157 (C ₇ H ₉ O ₄)	157.0500	157.0506
142 (C ₇ H ₁₀ O ₃)	142.0629	142.0631
129 (C ₆ H ₉ O ₃)	129.0551	129.0556

C₁₂H₁₈O₇ (274.3) m/e = 273 (M⁺ - ·H)

Darstellung von Ethyl-3,6-anhydro-β-D-glucofuranosid (35)

45 mg 32 wurden in 0.5 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 50 mg 1,1'-Thiocarbonyl-di-imidazol versetzt. Unter Argon wurde 1 h auf 110 °C erhitzt. Das Produkt wurde eingedampft und über 80 g Kieselgel getrennt (Laufmittel: Petrolether/Essigester = 1/1) getrennt. Die farblosen Kristalle wurden aus Chloroform/Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 30 mg (73 %)

Schmp.

85 °C

IR:

siehe Allgemeiner Teil

$^1\text{H-NMR}$:

siehe Tab. 6

MS:

Angegeben ist das Spektrum des Trimethylsilyl-Derivates 39

m/e	Fragment	m*
334 (4%)	M^+	
319 (6%)	$\text{M}^+ - \cdot\text{CH}_3$	
289 (7%)	$\text{M}^+ - \cdot\text{OC}_2\text{H}_5$	
273 (10%)	$\text{M}^+ - \cdot\text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	
260 (8%)	$\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	
244 (2%)	$\text{M}^+ - \text{TMSOH}$	
230 (24%)	$[\text{TMSOCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHOTMS}]^+$	
217 (45%)	$\text{TMSO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}^+-\text{OTMS} \quad +)$	
214 (34%)	$244 - \text{CH}_2\text{O}$	187.7
170 (11%)	$260 - \text{TMSOH}$	
147 (10%)	$(\text{CH}_3)_2\text{Si}^+=\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	
73 (100%)	$^+\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	

Hochauflösung:

m/e 334 ($\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}_2$)	Ber. 334.1631	Gef. 334.1637
319 ($\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{Si}_2$)	319.1396	319.1386
289 ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Si}_2$)	289.1291	289.1279
273 ($\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Si}_2$)	273.0978	273.0985

+) Der Fragmentierungsvorschlag entspricht einem Fragment (C_1), das Biemann et al.⁵²⁾ für acetylierte Zucker formuliert haben.

m/e 260 ($C_{11}H_{24}O_3Si_2$)	Ber. 260.1264	Gef. 260.1268
244 ($C_{11}H_{20}O_4Si$)	244.1130	244.1146
230 ($C_{10}H_{22}O_2Si_2$)	230.1158	230.1161
217 ($C_9H_{21}O_2Si_2$)	217.1080	217.1071
214 ($C_{10}H_{18}O_3Si$)	214.1025	214.1024
170 ($C_8H_{14}O_2Si$)	170.0763	170.0765
147 ($C_6H_{15}O_2Si$)	147.0841	147.0844
73 (C_3H_9Si)	73.0473	73.0463

$C_8H_{14}O_5$ (190.2) Molmasse 190 (aus dem M^+ -Ion von 39)

Darstellung von Ethyl-5,6-thiocarbonyl- β -D-Glucufuranosid (40) ⁴⁰⁾

31 mg 32 wurden mit einer Lösung von 28 mg 1,1'-Thiocarbonyl-di-imidazol in 1 ml Butanon versetzt und 25 min unter Argon zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen wurde über eine "Lobar"-Fertigsäule getrennt (Laufmittel: Isooctan/Chloroform/Ethanol = 4/3/1).

Ausbeute: 20 mg (54%)

MS:

Angegeben ist das Spektrum des Trimethylsilyl-Derivates 41

m/e	Fragment
394 (0.1%)	M^+
349 (0.1%)	$M^+ - \cdot OC_2H_5$
334 (0.2%)	$M^+ - COS$
319 (0.8%)	$M^+ - \cdot CH_3 - COS$

m/e	Fragment
303 (0.2%)	$M^+ - \text{TMSOH}$
289 (0.3%)	$M^+ - \cdot\text{CH}_3 - \text{TMSOH}$
217 (32.1%)	$\text{TMSO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{OTMS}$ 52)
73 (100%)	$^+\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}$ (250.3) Molmasse 250 (aus dem M^+ -Ion von 41)

Darstellung von Methylethylendithiocarbonat (48)

474 mg Propan-1,2-diol wurden mit 1272 mg 1,1'-Thiocarbonyl-di-imidazol versetzt und in 1.5 ml Pyridin im geschlossenen Gefäß 2 h auf 80 °C erhitzt. Das Gemisch wurde eingedampft und über 180 g Kieselgel getrennt (Laufmittel: Petrol-ether/Essigester = 1/1).

Ausbeute: 100 mg (21 % bezogen auf 1,1'-Thiocarbonyl-di-imidazol)

IR:

1720, 1650 cm^{-1} kein O-H
C=O (cyclisches Dithiocarbonat)

$^1\text{H-NMR}$:(berechnet)

4.10 ppm (m, 1H) H-2
3.63 ppm (dd, 1H, $J_{1',2} = 8.22 \text{ Hz}$, H-1'
 $J_{1',1''} = 12 \text{ Hz}$)
3.27 ppm (dd, 1H, $J_{1'',2} = 4.78 \text{ Hz}$) H-1''
1.54 ppm (d, 3H, $J_{2,3} = 6 \text{ Hz}$) H-3

MS:

siehe Abb. 28

Hochauflösung:

m/e 134 ($C_4H_6S_2O$) Ber. 133.9859 Gef. 133.9858

$C_4H_6S_2O$ (134.2) Molmasse 134 (MS)

Darstellung von Methylethylenthionocarbonat (47) ⁴⁰⁾

891 mg 1,1'-Thiocarbonyl-di-imidazol wurden in 10 ml Butanon gelöst, mit 0.4 ml Propan-1,2-diol versetzt und 4 h unter Rühren, Rückfluß und Argon erhitzt.

Die Trennung erfolgte über 180 g Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Essigester = 2/1). Die Ausbeute war gering, da das leicht flüchtige Produkt beim Eindampfen weitgehend verloren ging.

1H -NMR:

5.3 - 4.6 ppm (mm, 1H)	H-2
4.9 - 3.9 ppm (mm, 2H)	H-1', H-1''
1.6 ppm (2d, 3H, $J_{2,3} = 6$ Hz)	H-3

MS:

siehe Abb. 28

$C_4H_6O_2S$ (118.2) Molmasse 118 (MS)

E Literaturverzeichnis

- 1) Zusammenfassung: W. A. Slusarchyk,
Biotechnology and Bioengineering 13, 399 (1971)
- 2) K. Wallhäuser, G. Neumann, P. Präve und A. Steigler,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1965,
734 (1966)
- 3) G. Huber und G. Neumann,
Biochem. Biophys. Res. Commun. 30, 7 (1968)
- 4) E. J. J. Lugtenberg, A. van Schijndel-van Dam und T. H. M.
van Bellegem,
J. Bacteriol. 108, 20 (1971)
- 5) P. E. Linnett und J. L. Strominger,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 4, 231
(1973)
- 6) G. Siewert und J. L. Strominger,
Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 57, 767 (1967)
- 7) W. P. Hammes und F. C. Neuhaus,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 6, 722
(1974)
- 8) D. H. Williams und J. R. Kalman,
J. Am. Chem. Soc. 99, 2768 (1977)
- 9) D. Lenoir, R. Tschesche, W. Wucherpennig, G. Huber und
H. L. Weidenmüller,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1969,
144 (1970)

- 10) P. Welzel, H. Buhlke, P. Michalke, J. Simons, L. Winterfeld, R. Tschesche, H.-W. Fehlhaber und G. Huber,
Tetrahedron Lett. 1973, 227
- 11) G. Huber,
Liebigs Ann. Chem. 707, 170 (1967)
- 12) P. Welzel, F.-J. Witteler und D. Müller,
Tetrahedron Lett. 1976, 1665
- 13) M. G. Brazhnikova und M. K. Kudinova,
Nature, 200, 737 (1972)
- 14) Y. Nitta, J. Ide, A. Momose und M. Kawada,
Yakugaku Zasshi (Journal of the Pharmaceutical Society Japan), 82, 790 (1962)
- 15) R. v. Ammon und R. D. Fischer,
Angew. Chem. 84, 737 (1972)
- 16) V. Kovácik und S. Bauer,
Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 326 (1969)
- 17) M. Karplus,
J. Chem. Phys. 30, 11 (1959)
- 18) J. D. Stevens und H. G. Fletcher,
J. Org. Chem. 33, 1799 (1968)
- 19) G. E. Bachers und T. Schaefer,
Chem. Rev. 71, 617 (1971)
- 20) K. Heyns, W.-D. Soldat und P. Köll,
Chem. Ber. 104, 2063 (1971)
- 21) K. Heyns und P. Köll,
Chem. Ber. 105, 2228 (1972)

- 22) Ph. L. Durette, P. Köll, H. Meyborg und H. Paulsen,
Chem. Ber. 106, 2333 (1973)
- 23) K. Heyns und H. Scharmann,
Chem. Ber. 99, 3461 (1966)
- 24) T. Okuda, S. Harigaya und A. Kiyomoto,
Chem. Pharm. Bull. 12, 504 (1964)
- 25) A. F. Beecham,
Tetrahedron Lett. 1968, 2355
- 26) H. Wolf,
Tetrahedron Lett. 1966, 5151
- 27) M. Legrand und R. Bucourt,
Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 2241
- 28) S. H. Kim, G. A. Jeffrey, R. D. Rosenstein und P. W. R.
Corfield,
Acta Crystallogr. 22, 733 (1967)
- 29) D. H. R. Barton und E. Miller,
J. Chem. Soc. 1955, 1028
- 30) W. J. McGahren, J. H. van den Hende und L. A. Mitscher,
J. Am. Chem. Soc. 91, 157 (1969)
- 31) A. W. Johnson und R. M. Smith,
J. C. S. Perkin I, 1972, 2153
- 32) N. Langenfeld,
Diplomarbeit Universität Bonn 1974. Vgl. auch
W. Wucherpfennig,
Diplomarbeit Universität Bonn 1969

- 33) D. Lenoir, R. Tschesche, W. Wucherpennig, G. Huber und
H. L. Weidenmüller,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1969,
144 (1970)
- 34) E. M. Osman, K. C. Hobbs und W. E. Walston,
J. Am. Chem. Soc. 73, 2726 (1951)
- 35) Th. Clerc und E. Pretsch,
"Kernresonanzspektroskopie - Teil I: Protonen-
resonanz", S. 12, Akademische Verlagsgesell-
schaft, Frankfurt 1973
- 36) E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl und W. Simon,
"Tabellen zur Strukturaufklärung organischer
Verbindungen mit spektroskopischen Methoden",
S. I 155, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg -
New York 1976
- 37) H. A. Staab und G. Walther,
Liebigs Ann. Chem. 657, 98 (1962)
- 38) V. Usieli, A. Pilersdorf, Sh. Shor, J. Katzhendler und
S. Sarel,
J. Org. Chem. 39, 2073 (1974)
- 39) A. Klemer, R. Lemmes und G. Nicolaus,
Liebigs Ann. Chem. 1977, 177
- 40) D. Horton und W. N. Turner,
Tetrahedron Lett. 36, 2531 (1964)
- 41) G. M. Whiteside und D. W. Lewis,
J. Am. Chem. Soc. 92, 6979 (1970)

- 42) J. Dillon und K. Nakanishi,
J. Am. Chem. Soc. 97, 5409 (1975)
- 43) "Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-
chromatographie", E. Merck, Darmstadt 1970, S. 21
- 44) W. Steglich und G. Höfle,
Angew. Chem. 81, 1001 (1969)
- 45) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler und
W. M. Mc Lamore ,
J. Am. Chem. Soc. 74, 4223 (1952)
- 46) M. Abdel-Akher und F. Smith,
Nature 166, 1037 (1950)
- 47) D. D. Phillips,
J. Am. Chem. Soc. 76, 3598 (1954)
- 48) M. Dizdaroglu, H. Scherz und C. v. Sonntag,
Z. Naturforsch. B, 27, 29 (1972)
- 49) K. Dax und H. Weidmann,
Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 30, 189 (1976)
- 50) J. E. Christensen und L. Goodman,
Carbohydrate Res. 7, 510 (1968)
- 51) H. Paulsen, B. Sumfleth und H. Redlich,
Chem. Ber. 109, 1362 (1976)
- 52) D. C. de Jongh und K. Biemann,
J. Am Chem. Soc. 85, 2289 (1963)

Lebenslauf

Am 19. Juni 1950 wurde ich als zweites von drei Kindern des Verwaltungsbeamten Albert Langenfeld und seiner Ehefrau Maria, geb. Huppertz, in Korschenbroich (Niederrhein) geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die katholische Volksschule in Rheydt-Odenkirchen und von 1960 bis 1968 den humanistischen Zweig des Städtischen Gymnasiums Rheydt-Odenkirchen. Dort machte ich im Mai 1968 mein Abitur.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich mein Studium der Chemie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Im August 1971 legte ich mein Vordiplom ab und im Dezember 1973 die Prüfungen für mein Hauptdiplom.

Von Januar bis August 1974 fertigte ich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. P. Welzel an der Ruhr-Universität Bochum meine Diplomarbeit an. Die Arbeiten zur vorliegenden Dissertation führte ich von September 1974 bis Juni 1977 durch, ebenfalls unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Welzel.

Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG.

M. SCHADEL

86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str. 9b · Tel. 0951/ 5 44 14